

24/17



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

**SINTESIS DE FURANOS SUSTITUIDOS
EN LA POSICION 3**



**EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
Q U I M I C O
P R E S E N T A
BUENAVENTURA NUÑEZ BALTAZAR

MEXICO, D. F.

1986



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

	Página
I. INTRODUCCION	1
II. ANTECEDENTES	2
III. DISCUSION	15
IV. PARTE EXPERIMENTAL	29
V. ESPECTROS	41
VI. RESULTADOS Y CONCLUSIONES	54
VII. BIBLIOGRAFIA	55

INTRODUCCION

La química de los furanos ha tenido un desarrollo importante desde los inicios de la química orgánica. El descubrimiento del furfural por Dobereiner en 1932, como producto de la acción de un ácido mineral sobre carbohidratos naturales, vino a ser el punto de partida para el conocimiento estructural y de comportamiento químico del furano y sus derivados.

Los furanos sustituidos en la posición 3, se han considerado de gran interés, debido a su presencia en gran número de productos naturales. La preparación de éstos es particularmente interesante si los comparamos con furanos sustituidos en las posiciones 2 y 5, que pueden obtenerse por reacciones de sustitución electrofílica directamente sobre el heterociclo.

Varias han sido las síntesis desarrolladas para la preparación de furanos 3 sustituidos, algunas de ellas con bastantes limitaciones y otras con grandes posibilidades y ventajas.

Debido a la necesidad, en nuestros laboratorios, de furanos con diferentes sustituyentes en la posición 3; se procedió a buscar un método fácil y rápido, con materias primas asequibles.

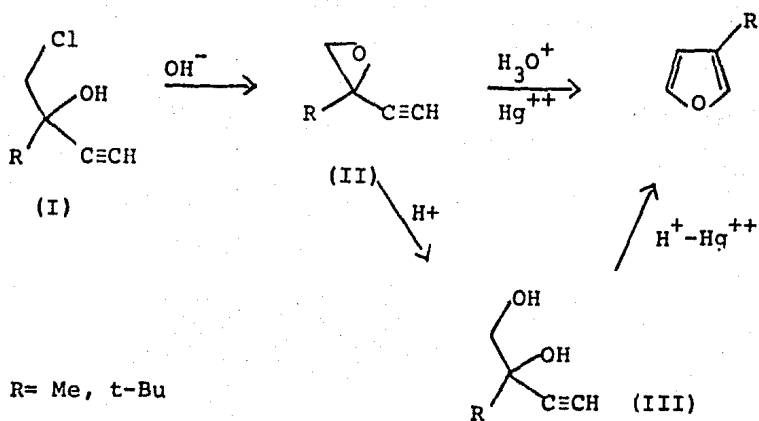
El presente trabajo trata de la metodología desarrollada por nosotros para la obtención de furanos 3 sustituidos.

ANTECEDENTES

El número de síntesis informadas para la preparación de furanos sustituidos es grande y de características muy diversas.

A continuación se describirán a grandes rasgos algunas de ellas que tienen como características el formar furanos con sustituyentes en la posición 3; así, por ejemplo:

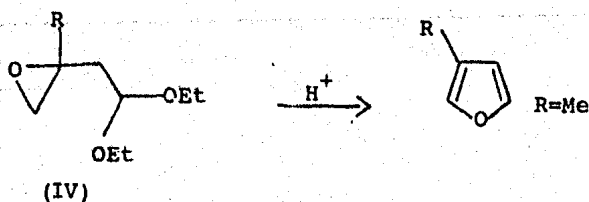
Millar¹ diseñó una síntesis a partir de cloroacetyl-encarbinoles (I). (Esquema I).



(ESQUEMA I)

El proceso involucra una hidratación interna en el carbono terminal del grupo acetilénico.

Cornforth² utiliza el dietilacetal de 3,4-epoxi-3-metilbutanal con ácido sulfúrico 0.1 N. (Esquema II),

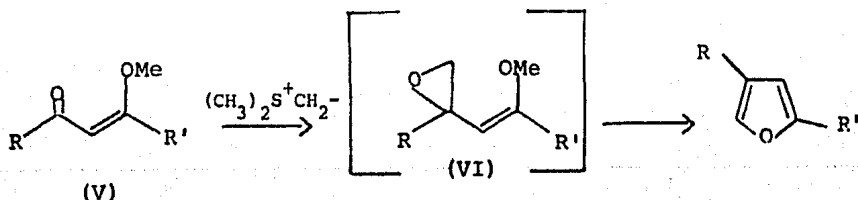


(ESQUEMA II)

que a pesar de haber sido empleado para obtener exclusivamente 3-metilfuran, esta ruta es el punto de partida de gran número de métodos para preparar furanos con variedad de sustituyentes en posición tres a través de intermediarios similares.

Harris y colaboradores,³ mediante la adición de iluros de azufre a éteres de enol de compuestos β -dicarbonílicos produce el epóxido correspondiente (VI), que no es más

que una pequeña variante del intermediario de Cornforth, en cuanto que posee el grupo que formará el enlace C-O-C y el necesario para aromatizar el anillo. (Esquema III).



a) R = R' = \emptyset

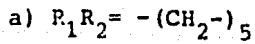
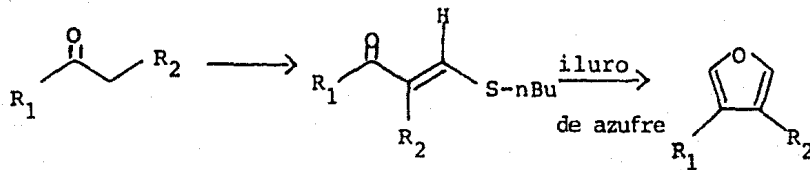
b) R = Me R' = Ph

c) R = Ph R' = H

(ESQUEMA III)

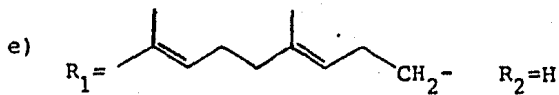
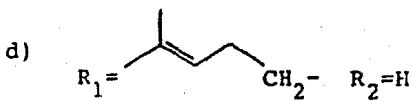
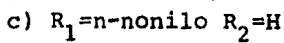
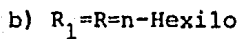
Se informó una síntesis de furanos 3-sustituídos y 3,4-disustituídos, mediante el uso nuevamente de iluros de azufre (metiluro de dimetil-oxo sulfonio), pero sobre n-butiltiometilenos derivados de cetonas⁴ (Esquema IV). Primero se forma el n-butiltiometileno (VII),⁵ después éste reacciona con el iluro para producir el epóxido equivalente a (VI) (Esquema III) como un intermediario que sin aislarse se transpone para dar el anillo furánico. Mediante esta ruta sintética se ha preparado el Perileno (VIIIId) y la Dendrolasina (VIIIe); dos de los múltiples productos naturales que poseen el sistema 3-alkilfurano y que se han

utilizado como modelo en la aplicación de nuevos métodos de obtención de furanos 3-sustituidos (Esquema IV).



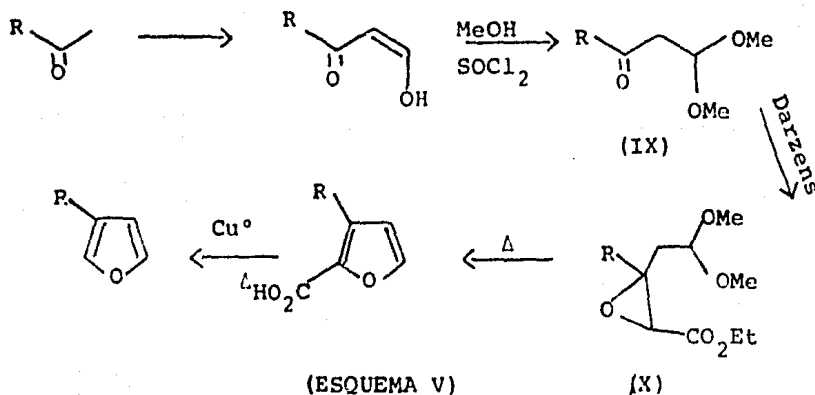
(VII)

(VIII)



(ESQUEMA IV)

Otro método similar al de Cornforth (Esquema V),

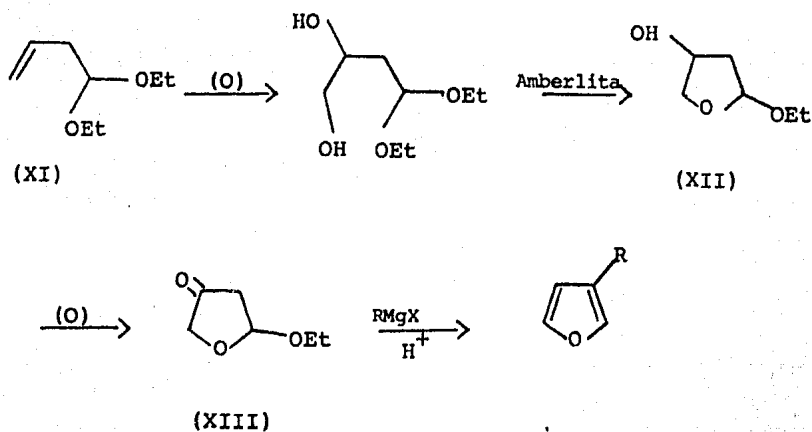


(ESQUEMA V)

(X)

parte del compuesto (IX), el cual mediante la reacción de Darzens,⁶ produce el compuesto (X) como intermediario en la síntesis de lambertianato de metilo, que es un diterpeno perteneciente a la serie de compuestos con la estructura base del Labdano.⁷ Como puede observarse (X) tiene el mismo sintón⁸ que el intermediario de Cornforth (IV) con excepción del grupo carbonilo que posteriormente tendrá que eliminarse.

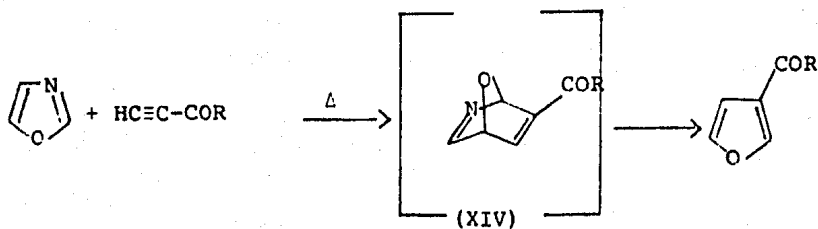
Nakahara⁹ y colaboradores informaron la síntesis de Perileno y Dendrolasina a partir del éter etílico del 4-oxo-tetra-hidrofuranol (XIII) que como se observa, es el intermediario clave para introducir directamente cualquier sustituyente (como nucleófilo) en posición 3 del anillo furanico (Esquema VI).



(ESQUEMA VI)

Este método se ha considerado dentro del grupo de formación de enlace C-O-C, ya que el proceso se inicia con el 1,1-dietoxi-3-buteno (XI), compuesto acíclico, que al oxidarlo y tratarlo con una resina de intercambio catiónico produce el acetal (XII). Tratamiento de (XII) con tetróxido de rutenio efectúa el paso de oxidación para obtener el compuesto (XIII) en 56% de rendimiento. Finalmente los productos naturales deseados se obtienen al tratar (XIII) con los reactivos de Grignard apropiados. La característica más atractiva de esta ruta es la amplia versatilidad que proporciona el 4-oxo compuesto (XIII).

Por otro lado, mediante una reacción de retro Diels-Alder se ha preparado el ácido 3-furoico y el 3-acetilfurano¹⁰ utilizando oxazoles¹¹ como dienos, los cuales al reaccionar con acetilen derivados producen los compuestos bíciclos (XIV) no aislables, culminando la reacción con el furano correspondiente (Esquema VII).



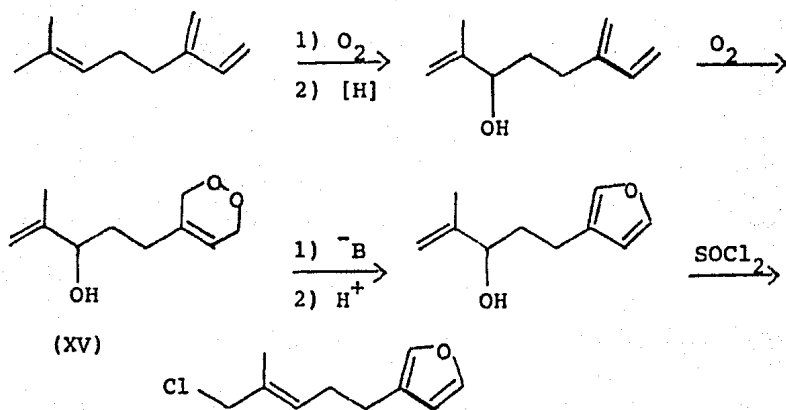
R= OH 37%

R= Me 41%

(ESQUEMA VII)

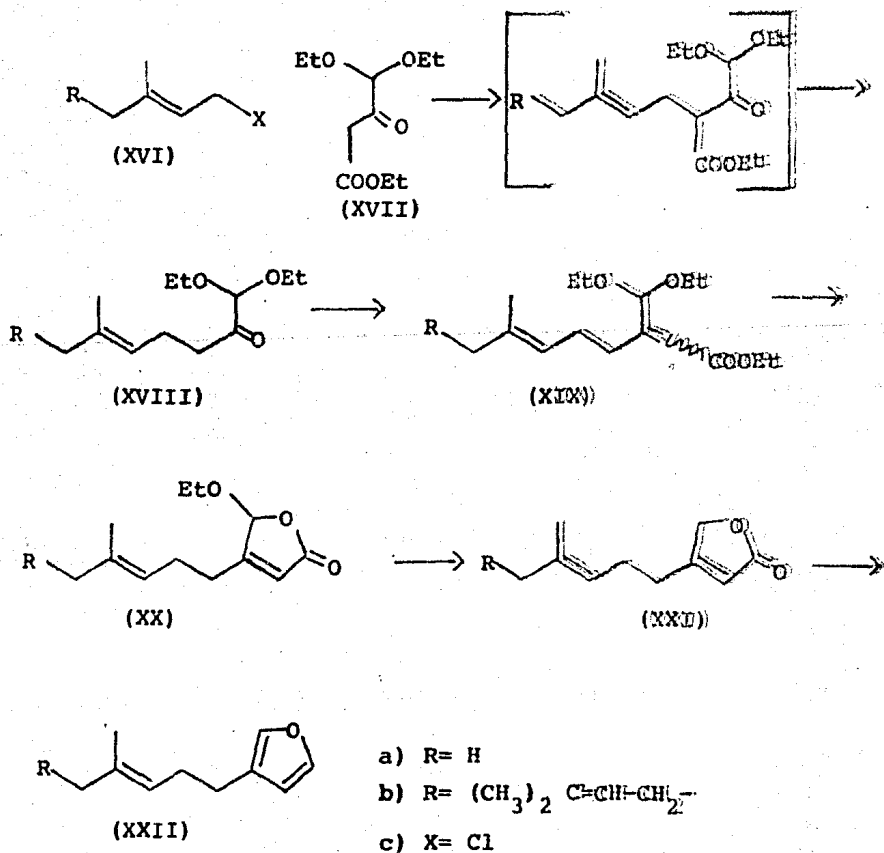
Es indudable lo eficiente del método en cuanto que se lleva a cabo en un solo paso, sin embargo, su aplicación se reduce a sustituyentes que estabilicen el dienófilo.

Kondo¹² y colaboradores reportaron la reacción de dienos conjugados acíclicos con oxígeno, dando 1,4-endoperóxidos (XV), los cuales son fácilmente deshidratados a furanos en excelentes rendimientos (Esquema VIII).



(ESQUEMA VIII)

Takahishi¹³ describe la síntesis de furanos 3-sustituidos, vía lactonas insaturadas como se observa en el Esquema IX.

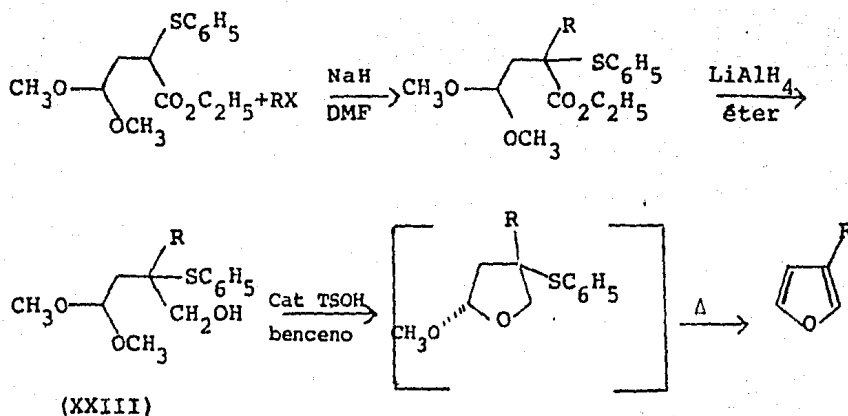


(ESQUEMA IX)

La reacción de dietoxiacetoacetato de etilo XVII con cloruro de prenilo XVI en presencia de etóxido de sodio seguida de descarboxilación en solución de hidróxido de sodio da la cetona XVIII. La reacción de Wittig de XVIII con fosfona acetato de trietilo produce una mezcla de los isómeros

cis-trans de XIX, la cual es convertida en el derivado etoxilactona XX por tratamiento con ácido. La lactona XXI, se obtiene por reducción con borohidruro de sodio de la etoxilactona XX. Finalmente, la reducción de XXI con hidruro de diisobutilaluminio da el derivado furánico (XXIIa) el cual fué identificado como Perileno. La Dendrolasina XXIIb se prepara por reacciones subsecuentes.

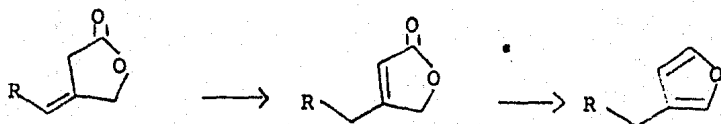
Kotake¹⁴ y colaboradores establecen que el 4,4-dimetoxi-2-(tiofenil)butirato de etilo es un reactivo útil para preparar furanos 3-sustituídos a partir de halogenuros de alquilo (Esquema X).



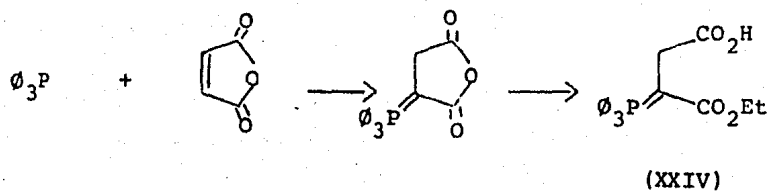
(ESQUEMA X)

McMurry¹⁵ describe la síntesis de β -alquilidenbutirrolactonas, las cuales pueden ser fácilmente convertidas a butenóidos 3-sustituídos y por una reducción subsecuente

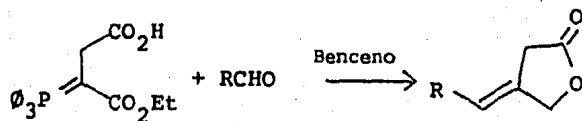
a los furanos 3-sustituídos.



Para formar las β -alquilidenbutirolactonas, primero se hace reaccionar trifetilfosfina con anhídrido maleico para producir succiniliden fosforano que por etanolisis da el ácido o éster XXIV.

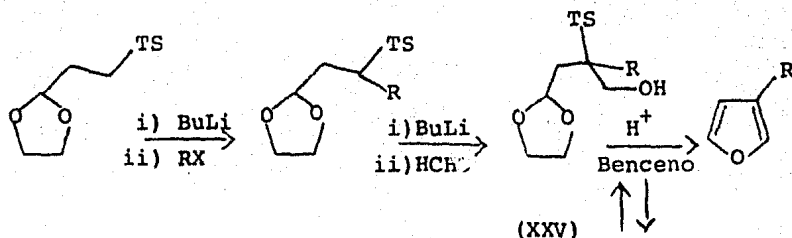


El ácido éster XXIV se hace reaccionar con aldehidos dando las olefinas en buen rendimiento.



Inomata¹⁶ et al. mencionan que tanto 4,4-dimetoxi-

2-(tiofenil)butirato de etilo y 3-tosil propanal etilenoacetal, son material útil para la preparación de furanos 3-sustituídos. Anteriormente ellos publicaron ya la utilidad del 4,4-dimetoxi-2-(tiofenil)butirato de etilo¹⁴ método A (Esquema X). Por lo tanto solo se describirá el método B (Esquema XI).

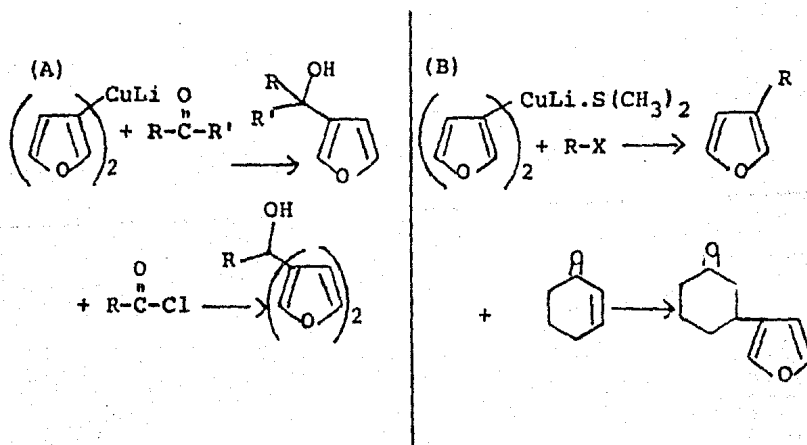


(ESQUEMA XI)

Tanto en el método A como en el método B, al llegar al alcohol correspondiente una solución en benceno del compuesto XXIII (Esquema X) ó XXV (Esquema XI), se pone a reflujo en presencia de cantidad catalítica de ácido p-toluen-sulfónico para dar 3-alkilfuranos en buenos rendimientos.

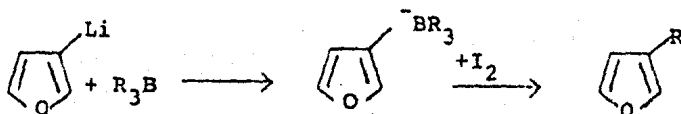
Kojima¹⁷ diseñó una síntesis de furanos 3-sustituídos por la reacción de un nuevo reactivo, di-(3-furil) cuprato de litio con varios substratos y su aplicación para la síntesis total de Dendrolasina. Ellos lo obtienen por dos métodos. Método (A) preparado por adición de 3-furil litio¹⁸

a yoduro cuproso en éter a -78° . Método (B), generado en THF por adición 3-furil litio a la mezcla de yoduro cuproso y sulfuro de dimetilo a -50° , -40° (Esquema XII).



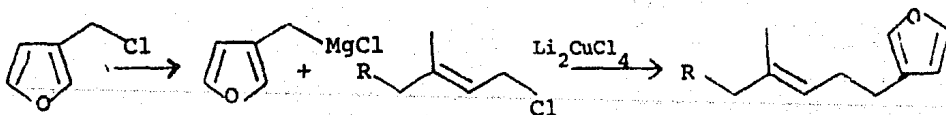
(ESQUEMA XII)

Akimoto¹⁹ describe en años recientes la reacción de bromo o iodo con complejos "ato" XXVI obtenidos de hacer reaccionar trialquilboranos y 3-furil litio para producir los 3-alkilfurano correspondientes en buenos rendimientos (Esquema XIII).



(ESQUEMA XIII)

Recientemente mediante la reacción de Grignard, derivados de 3-cloro metil furano se hicieron reaccionar con varios halogenuros de alquilo y aliflicos en presencia de Li_2CuCl_4 para dar altos rendimientos de furanos 3-sustituidos²⁰ (Esquema XIV).

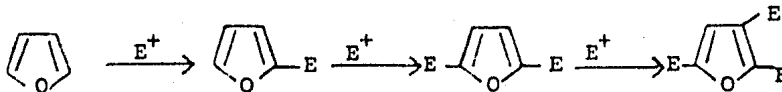


(ESQUEMA XIV)

DISCUSION

En la mayoría de los métodos anteriormente descritos se puede observar que la preparación de furanos 3-sustituídos implica necesariamente el uso de materias primas que ya contengan el sustituyente que quedará localizado en dicha posición; sin embargo, es necesario señalar otro tipo de métodos cuyos procedimientos involucran compuestos mercurados y furanos, mismos que son los intermediarios base para la preparación de furanos sustituidos. Se discuten estos procedimientos en esta sección, porque tienen una estrecha relación con el método aquí presentado.

La introducción de un sustituyente a un anillo de furano, mediante sustitución electrofílica está dirigida a las posiciones 2 y 5 y solamente cuando éstas se encuentran ocupadas será posible la introducción de un sustituyente en las posiciones 3 ó 4.²¹

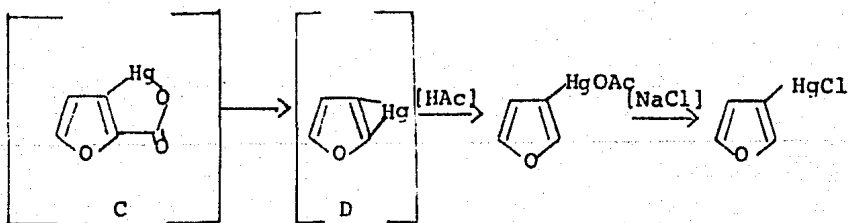
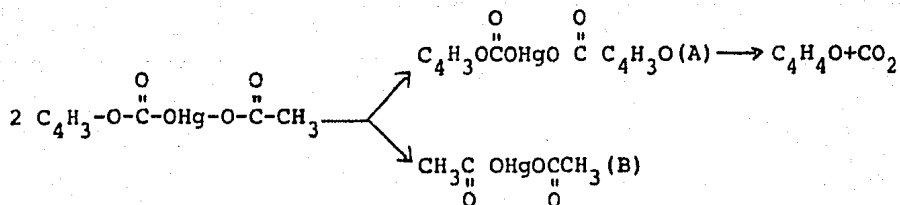


Aunque esta forma de obtener furanos sustituidos pudiera suponerse conveniente, es obvio que el método está restringido solamente a grupos que pueden funcionar como electrófilos.

También se han preparado furanos 3-sustituídos. Algunos de tales compuestos se han obtenido por modificación del grupo carbonilo del ácido 3-furano carboxílico,^{22,23} el cual se obtiene por descarboxilación parcial de policarboxifuranos. Estos se preparan por medio de una reacción de cierre de anillo del compuesto alifático apropiado.^{22,24} Sin embargo, con el objeto de obtener una mayor variedad de sustituyentes en la posición 3 y también para la formación de enlace entre carbono y carbono los furanos 3-halosustituídos son más útiles.

El 3-bromo furano se ha obtenido por una reducción selectiva del bromuro del ácido 4,5-dibromo furan-2-carboxílico,²⁵ seguido por descarboxilación del ácido 4-bromo furan-2-carboxílico.²⁵ También la formación del 3-bromo furano puede partir de la descarboxilación del ácido 4,5-dibromo furan-2-carboxílico dando como producto 2,3-dibromo furano, el cual al tratarse con metil litio seguido de agua da el 3-bromo furano²⁶ debido a que la posición 2 presenta mayor reactividad.

Debido a la gran dificultad experimental para producir el furano 3-halosustituído se investigó la posibilidad de usar 3-cloromercurio furano como material de partida para la síntesis de furanos 3-sustituídos, este compuesto se preparó por Gilman y Wright²⁷ por medio de una pirólisis de la sal de mercurio del ácido furan-2-carboxílico, seguido por tratamiento con cloruro de sodio. Aunque el mecanismo de la reacción de pirólisis no es muy claro los intermedios sugeridos por Gilman y Wright parecen ser muy lógicos y el procedimiento es reproducible (Esquema XV).



(ESQUEMA XV)

El furoato acetato de mercurio actua aquí como si fuera una mezcla de 2 sales simétricas (A y B). (A) se descompone dando dióxido de carbono, furano y anhídrido 3-hidromercurio-2-furónico (C), el cual no es aislable y se descarboxila fácilmente dando el compuesto organo mercurado (D) que al ser tratado con ácido acético forma el acetato del 3-mercurio furano el cual sufre un intercambio con cloruro de sodio dando el 3-cloromercurio furano.

Gilman y Wright²⁷ informan que el 3-cloromercurio furano reacciona suavemente con yodo para dar 3-yodo furano. Este compuesto derivado del reactivo 3-cloromercurio furano es útil para la preparación de furanos 3-sustituídos. No forma el reactivo de Grignard aún en condiciones muy severas, pero una aleación Na-K forma el compuesto organo metálico, el cual mediante carbonatación da el ácido 3-furano carboxílico

en bajo rendimiento.²⁸

La importancia de la preparación del 3-yodo furano es que da lentamente interconversión del halógeno por el metal con compuestos organolitio a -70°C , dando el 3-furil litio, a esta temperatura es bastante estable para usarse en la preparación de varios furanos sustituidos en la posición 3.²⁹ Para la preparación del ácido 3-furano carboxílico se puede usar n-butil litio en la interconversión, ya que el yoduro de n-butilo formado no interfiere en el aislamiento del ácido el cual se obtiene en 72% de rendimiento por carbonatación del 3-furil litio.³⁰ Sin embargo, para la preparación del 3-furfuraldehído y 3-metiltiofurano la interconversión se efectúa mejor con etil litio con el objeto de obtener el yoduro de etilo que tiene un bajo punto de ebullición.³⁰

A pesar de que el rendimiento total en la preparación del 3-cloromercurio furano es bajo (15% a partir de ácido 2-furoico), ésto no representa un problema serio debido a la gran disponibilidad de materia prima, la cual se obtiene por oxidación del furfural.*

Gronowitz y Sorlin³⁰ notaron que no es fácil el intercambio del halógeno por el metal a -70°C con compuestos de organolitio para dar el 3-furil litio a partir de 3-yodo furano.

El tratamiento de los furanos cloromercurados con una solución acuosa de tiosulfato de sodio da el compuesto difuril-

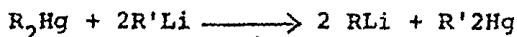
*El furfural es el más importante de los derivados del furano; se obtiene calentando la mayor parte de los hidratos de carbono con ácido sulfúrico diluido. Con la arabinosa se obtienen los mejores rendimientos.

mercurio en alto rendimiento, el cual se usa en la preparación de litio derivados por intercambio del mercurio por litio.³¹

Para evitar que los compuestos organo metálicos reaccionen con oxígeno y con la humedad, las reacciones deben efectuarse en un medio seco, usando un equipo especial bajo atmósfera de un gas inerte ya sea nitrógeno o argón.

Un ejemplo es la formación del organolitio a partir del compuesto mercurado.³²

En la mayoría de los casos el compuesto organolitio producido se usa inmediatamente en la siguiente reacción sin aislarse.



En la actualidad, el 3-bromo furano es comercial. A partir de esta materia prima parece fácil obtener el 3-furil litio cuando se trata con butil litio. Se ha usado para la formación del ácido 3-furoico obteniéndose un rendimiento de 97%.¹⁸

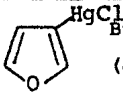
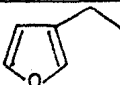
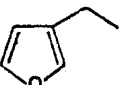
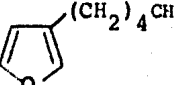
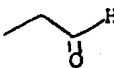
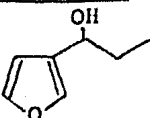
Tomando en cuenta lo expuesto anteriormente, se procedió a realizar la síntesis de 3-furil litio.

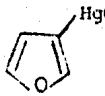
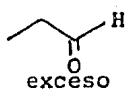
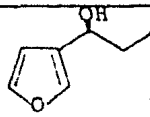
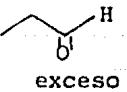
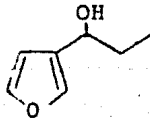
El 3-cloromercurio furano por ser una sustancia fácil de obtener, se usó como materia prima para la síntesis de 3-furil litio.

Para la obtención del 3-cloromercurio furano, se hizo reaccionar una solución del ácido 2-furoico (piromúxico) con

una solución de acetato de mercurio en agua, siguiendo el procedimiento antes mencionado realizado por Gilman y Wright, solamente haciendo una modificación en los equivalentes. El rendimiento fué 15% y se caracterizó el producto porque en el infrarrojo se observan las bandas ya informadas en la literatura. Aunque se conoce la reacción del 2-cloromercurio furano con Li, Na o BuLi, no se ha informado en la posición 3 que se sabe es menos reactiva.

El siguiente paso fué tratar la formación del 3-furil litio, para después alquilar esa posición. Primero se intentó formar el 3-furil litio a partir del 3-cloromercurio furano, haciéndolo reaccionar con BuLi. Se hicieron variaciones en cada reacción, tanto equivalente (eq), tiempo de reacción, temperatura y agentes alquilantes (R) (Tabla I).

Reacciones	 (eq)	BuLi (eq)	Tiempo de reacción a -70°C	R (eq)	Tiempo de reacción a TA	Producto esperado
I	1	1	15 min.	EtBr (1)	2 hs.	
II	1	2	15 min	EtBr (2)	2 hs.	
III	1	2	3 hs.	n-BrC ₅ H ₁₁ (2)	Toda la noche	
IV	1	1.2	30 min	 exceso	1 h.	

Reacciones	 (eq)	BuLi (eq)	Tiempo de reacción a -70°C	R (eq)	Tiempo de reacción a TA	Producto esperado
V	1	2	45 min	 exceso	2 hs	
VI	1	1.2	Toda la noche a TA	 exceso	1 h	


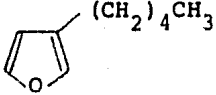
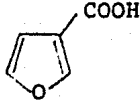

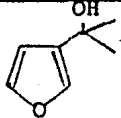


(TABLA I)

Una vez que se supuso estaba formado el carbanión, se adicionó el agente alquilante (R). Todas las reacciones se realizaron bajo condiciones anhidras y en atmósfera de nitrógeno, debido a que la especie reactiva (el carbanión) reacciona con humedad. Se usó como disolvente THF recién destilado de sodio.

En las 3 primeras reacciones se enfrió la solución de 3-cloromercurio furano/THF a -70°C, se adicionó el BuLi dejándose reaccionar como se indica (Tabla I), se adicionó el agente alquilante (R) a esa misma temperatura y una vez agregado se dejó llegar a temperatura ambiente (TA). En las 2 siguientes reacciones, primero se enfrió el BuLi a -70°, se adicionó la solución de 3-cloromercurio furano en THF dejándose reaccionar como se indica y después se llevó a TA en poco tiempo. Para la adición de R se volvió a enfriar a -70°C y una vez agregado se dejó a TA. En la última reacción después de adicionar el 3-cloromercurio furano al BuLi enfriado a -70°C, se deja reaccionar a TA, se adiciona R.

Por los datos observados en RMN, en ninguna de las reacciones se obtuvo el producto deseado; aunque habia algunas bandas en la región de aromáticos, debido a la recuperación del 3-cloromercurio furano.

En vista de que en los experimentos anteriores se obtuvieron resultados negativos, se procedió a usar Li (metálico) para tratar de formar el carbanión³² (Tabla II).

 HgCl (eq)	Li (eq)	Tiempo de reacción y temperatura	R (eq)	Tiempo de reacción y temperatura	Producto esperado	
1	4	reflujo toda la noche	n-BrC ₅ H ₁₁	2	2 hs. (TA)	
1	5	reflujo 52 hs.	CO ₂ (g) exceso		toda la noche(TA)	
1	2.5	48 hs. (TA)		"	1 h. (TA)	
1	5	20 hs. (TA)		"	4 hs. (TA)	"
1	5	1 h. (TA)		"	24 hs. (TA)	"

(TABLA II)

En los productos aislados de estas reacciones se observó que los espectros de RMN solamente mostraron bandas en la región de los aromáticos y no aparecían las bandas que indicaran que se había alquilado la posición 3. Parece ser que se recupera solamente el 3-cloromercurio furano.


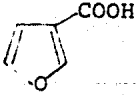
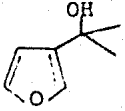
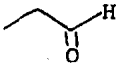
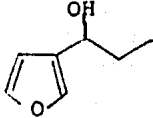
Lo que se pensó desde un principio era formar el carbanión en la posición 3 del furano, a partir del 3-cloromercurio furano, sin la necesidad de formar el 3-halofurano y evitarse así ese paso, pero como lo anterior no dió resultado, se trató de formar el 3-yodo furano. La síntesis de éste, se llevó a cabo haciendo reaccionar una suspensión del 3-cloromercurio furano en agua adicionando una solución de I_2/KI en agua, eliminando el exceso de yodo con tiosulfato de sodio y extrayendo con éter, pero no se obtuvo el compuesto deseado debido a que es muy inestable. Y al comparar el espectro de IR del producto obtenido con el reportado en la literatura no coincidían.

Después se realizó una reacción donde a una solución de 3-cloromercurio furano en THF se adicionó una solución de I_2 en THF en relación 1:1 dejándose a TA hasta que hubiera reaccionado el yodo. La mezcla de reacción se extrae con éter y se obtiene el compuesto deseado con un rendimiento del 40%.

Se caracterizó por RMN, en donde se observan bandas en 6.46 ppm asignada al protón H_4 , en 7.33 ppm y 7.4 ppm asignadas al protón H_5 y H_2 respectivamente.

El 3-yodo furano obtenido no se aísla y se hace reaccionar con BuLi con el fin de obtener el 3-furil litio; haciendo

las siguientes reacciones (Tabla III).

Reacciones	 (eq)	BuLi (eq) -70°C	Tiempo de reacción y temperatura	R (eq) exceso	Tiempo de reacción a TA	Producto esperado
I	1	1.2	10 min (-70°C) 10 min (TA)	CO ₂ (g)	1 h.	
II	1	1.2	48 hs. (TA)	CO ₂ (g)	1 h.	"
III	1	1.2	(-70°C) 30 min.	$\begin{matrix} \text{O} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{R} \end{matrix}$	1 h.	
IV	1	1.2	30 min (-70°C) 3 min TA y (-70°C)		1 h.	

(TABLA III)

En las 3 primeras columnas de la Tabla III se indican las condiciones con las cuales se forma el 3-furil litio, el que se usa con los respectivos R de la cuarta columna.

En las 2 primeras reacciones, después de haber dejado 1 h. reaccionando con $\text{CO}_2(\text{g})$, se hidrolizó, la fase acuosa se aciduló con HCl conc., formándose un precipitado que en IR no muestra ninguna banda que concuerde con las reportadas en la literatura.

Cuando se hace reaccionar con acetona, se adiciona agua y se extrae con AcOEt , el producto obtenido es un sólido que por IR parece ser un compuesto inorgánico.

Cuando se hace reaccionar con propionaldehído en RMN no aparecen bandas de aromáticos.

El 3-yodo furano ya se ha obtenido y hecho reaccionar con BuLi para dar ácido 3-furoico y 3-furfuraldehído por Gronowitz y Sorlin.³⁰ Sin embargo, en nuestro caso no fue posible ni aislarlo ni hacerlo reaccionar "in situ", por lo tanto se usó en su lugar el 3-bromo furano el cual no había necesidad de sintetizarlo puesto que es comercial, (con la idea que los bromados son aún menos reactivos que yodados). Así el BuLi se enfría a -70°C , con agitación y en atmósfera de N_2 se adiciona lentamente una solución de 3-bromo furano en THF y se deja reaccionando por 30 min. a -70°C , después de este tiempo se lleva a TA y se vuelve a enfriar para adicionar el aldehído (propionaldehído) y se sigue agitando 1h a TA. El producto obtenido se separó de la mezcla de reacción por medio de una placa 20 X 100 cm de sílica gel en un sistema hexano/acetato 70:30. El rendimiento fué 62.3%, pero en lugar de obtener el 3-alquil derivado se obtuvo alquilado en la posición 2 lo cual se comprobó puesto que en el espectro de RMN las bandas esperadas eran en 7.33 ppm debido a los protones H_2 y H_5 , con una integración de 2 pues están muy próximos y en 6.33 ppm para H_4 con una integración de 1 pues es solo un protón. Sin embargo el espectro de RMN mostró solamente 2 protones aromáticos con

integración de 1 a 1. La señal en 7.3 ppm se asignó al protón H_5 y la de 6.36 ppm se debe al protón H_4 , además de las bandas en 0.86 ppm para $-CH_3$, en 1.9 ppm para $-CH_2-$, 4.63 ppm para el protón unido al carbono que soporta al OH, la banda del protón de OH se observa en 2.26 ppm y desaparece con D_2O . Como nada más se observaba 2 protones aromáticos en lugar de 3; se concluye que el bromo sigue estando en la posición 3 y la alquilación ocurrió en la posición 2 debido a la mayor reactividad de esta. Obteniéndose el 3-bromo-2-(1-hidroxipropil)furano con un rendimiento del (62.3%).

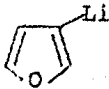
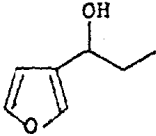
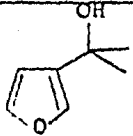
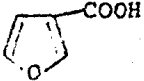
Debido a esto se volvió a hacer la reacción pero en ningún momento se llevó a TA, todo se hizo a $-70^\circ C$, se obtuvo una mezcla de 2 productos los cuales se purificaron por medio de cromatografía en placa fina, dando el 3-(1-hidroxipropil)furano en 48% de rendimiento siendo este el producto deseado además del 3-bromo-2-(1-hidroxipropil)furano en 35% de rendimiento. Estos resultados nos demuestran que la posición 2 es más reactiva que la 3, como ya es conocido.

Como los compuestos bisfurilmercurio reaccionan con Li,³¹ se preparó el bis-3-furilmercurio, al adicionar el 3-cloromercurio furano a una solución de tiosulfato de sodio en agua.³¹ El rendimiento de la reacción fue del 87.5% y el producto resultante se mostró como un sólido con punto de fusión de $68-70^\circ$ una vez purificado por una columna "flash".³³ En el IR muestra bandas a 3120 cm^{-1} y 3140 cm^{-1} para los hidrógenos del furano y una muy característica de este grupo en 880 cm^{-1} .

En el espectro de RMN están presentes las señales de los 3 protones del furano; una en 6.4 ppm con una integral de 1 para el protón H_4 , otra en 7.23 ppm con una integral de 1 para el protón H_5 y otra en 7.63 ppm con una integral de 1 para el

protón H_2 . Se procedió a transformarlo en el 3-furil litio por tratamiento con arena de Li en THF seco. Sin embargo, fue difícil el separar el 3-furil litio formado de los reactivos, por lo tanto se usó BuLi en lugar de Li (arena); siguiéndose el mismo procedimiento.

A una solución de BuLi a -70°C con una corriente de nitrógeno se le adiciona lentamente una solución de bis-3-furilmercurio en THF seco. Se deja reaccionando a esa temperatura por una hora y se adiciona el agente alquilante (R), dejándose reaccionar, los productos obtenidos se extraen y se purifican como se indica en la parte experimental. (Tabla IV).

Compuesto		R	Producto	Rendimiento
I	"	$\text{C}_2\text{H}_5\text{CHO}$		56.1%
II	"	$\text{CH}_3\text{-C(=O)-CH}_3$		33.8%
III	"	CO_2		44.5%

(TABLA IV)

Los productos obtenidos se caracterizaron por IR y RMN. El compuesto I mostró en el espectro IR banda a 3500 cm^{-1} debido al hidroxilo. En el espectro de RMN se observaron bandas en 7.26 ppm debido a los protones H_2 y H_5 del anillo furánico, en 6.28 ppm debido al protón H_4 , en 4.41 ppm un triplete que se asignó al protón del carbono que soporta al OH, 3.06 ppm la banda del alcohol que desaparece cuando se agrega agua deuterada, 1.63 ppm un quintuplete asignado al $-\text{CH}_2-$ y en 0.83 ppm que integra para 3 protones se asigna al $-\text{CH}_3$.

El compuesto II en RMN muestra bandas en 7.3 ppm debido a los protones H_5 y H_2 del furano, en 6.33 ppm al protón H_4 , en 2.03 ppm se asignó al OH puesto que desaparece con D_2O y en 1.43 ppm debido a los 6 protones de los 2 metilos.

El compuesto III en RMN muestra en 8.1 ppm una señal que se asignó al protón H_2 del furano, en 7.46 ppm debido al protón H_5 , en 6.8 ppm al protón H_4 , la banda que aparece 11.1 pp, se debe al protón del ácido.

En IR se observa la banda característica de los ácidos en $3300\text{--}2500\text{ cm}^{-1}$ y además aparecen las bandas del furano en 1530 y 1596 cm^{-1} vibración por alargamiento de la doble ligadura del carbono-carbono, en 980, 885 y 760 cm^{-1} vibración por deformación de los hidrógenos.

PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Fisher-Jones y están sin corregir.

Los espectros de infrarrojo (IR) se realizaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 599B en película para los líquidos y en pastillas de KBr para los sólidos. Los espectros se describen de la siguiente manera: posición de la banda (cm^{-1}); tipo de vibración (ν = vibración por alargamiento) y (δ = vibración por deformación); asignación.

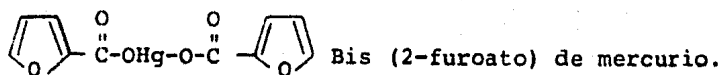
Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) fueron determinados en un espectrómetro Varian EM-390 (90 MHz), empleando generalmente CDCl_3 como disolvente, a menos que se indique otro disolvente y TMS como referencia interna. El desplazamiento químico está expresado en partes por millón (ppm, unidad δ). La descripción de los espectros se hizo de la siguiente manera: Posición (ppm); integración; tipo de señal (s= singulete, d= doblete, t= triplete, dd= doblete de doblete, m= multiplete, q= quintuplete); constante de acoplamiento (J) y asignación.

La separación y/o purificación de los productos sintetizados se efectuó por cromatografía en capa fina preparativa, desarrollada en cromatoplasmas de sílica gel 60 Merck GF₂₅₄ de dimensiones 20 x 20 ó 20 x 100 cm, según el caso.

Para la cromatografía en columna se empleó sílica gel 60 Merck (230-400 mesh ASTM), utilizando hexano-acetato de etilo en diferentes proporciones como eluyente, usando el método

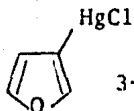
"flash".³³ En la observación de las sustancias en las placas se usó lámpara en el caso de que absorbieran en el UV; así como vapores de yodo y/o una solución de ácido sulfúrico al 30% con sulfato cérico.

Para la asignación e interpretación de las bandas de los espectros tanto de RMN e IR se consultó la siguiente literatura.³⁴



33.6 g (0.2997 mol) de ácido 2-furoico se disuelve en 350 ml de agua y se agrega lentamente con agitación a una solución de 95.54 g (0.2997 mol) de acetato de mercurio en 1.150 l de agua. El precipitado se filtra y se seca dando 86 g (67.87%) del compuesto de mercurio.

RMN (DMSO) = δ 6.63 ppm (1H, dd, $J_{4,3} = 3\text{Hz}$, $J_{4,5} = 2.4\text{ Hz}$, H_4); δ 7.06 ppm (1H, dd, $J_{4,3} = 3.0\text{Hz}$, $J_{3,5} = 0.9\text{ Hz}$, H_3); δ 7.83 ppm (1H, dd, $J_{4,5} = 2.4\text{ Hz}$, $J_{3,5} = 0.9\text{ Hz}$, H_5).

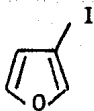


3-cloromercurio furano.

8.6 g (0.2034 mol) de Bis (2-furoato) de mercurio se pirroliza en un matraz de 2 bocas con agitación eficiente y un condensador arreglado para destilación, calentando en un baño de aceite a 135° por 24 h. Se enfría a temperatura ambiente, se adiciona 120 ml de ácido acético y se continua agitando por 24 h. La mezcla se vierte en 500 ml de agua y se agrega NaCl hasta que no se forme más precipitado. El precipitado se filtra, seca y se extrae por 48 h. con éter en un aparato Soxhlet. Después de evaporar el éter se obtiene 13.9 g de producto sólido. Se recristaliza de alcohol dando 10 g (11% en base al ácido 2-furoico usado) de 3-cloro-mercurio furano, p.f.= 167-169°C.

RMN_(DMSO) = δ 6.43 ppm (1H, dd, H₄); δ 7.36 ppm (1H, dd, H₅); δ 7.73 ppm (1H, dd, H₂).

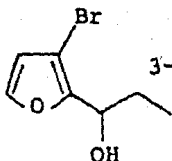
IR_{KBr} = 3120 cm⁻¹ (ν, C-H furano); 1530 y 1595 (ν, C=C furano); 885, 790 (δ, C-H furano).



3-yodofurano.

100 mg (0.3303 mmol) de 3-cloromercurio furano se disuelve en 10 ml de THF seco y se agrega lentamente con agitación a una solución 83.84 mg (0.3303 mmol) de yodo en 10 ml de THF seco. Se deja a TA hasta que reacciona el 3-cloromercurio furano, el exceso de yodo se elimina con tiosulfato de sodio. Se extrae con éter, se lava, se seca con Na_2SO_4 anh., se filtra, se evapora el disolvente. Se obtiene 76.38 mg (40%) de producto crudo, del cual solo se tiene RMN. Debido a que es muy inestable.

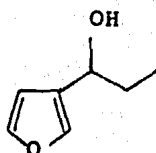
RMN (CCl_4) = δ 6.46 ppm (1H, m, H_4); δ 7.33-7.4 ppm (centrado 7.36 ppm) (2H, m, H_2 y H_5).



3-Bromo-2-(1-hidroxipropil) furano.

Una solución de 52.30 mg (0.8164 mmol) de BuLi en THF se enfría a -70°C y se agita bajo una atmósfera de N_2 , se le adiciona lentamente una solución de 100 mg (0.6803 mmol) de 3-Bromo furano en THF. Se continua agitando a -70°C por 30 min., se lleva a TA en 3 min, para luego volver a enfriar a -70°C . Después se adiciona 0.5 ml (6.9 mmol) de propionaldehído y se continua agitando a TA durante 1 h., luego se adiciona 15 gotas de agua fría, se agita 2 min. y se seca con Na_2SO_4 anh., se filtra, se lava con diclorometano, se evapora el disolvente, se obtiene 570 mg de producto crudo. Se purifica en una placa de silica corrida en un sistema (70 hexano/30 acetato de etilo). Dando 87 mg (62.3%) de producto puro.

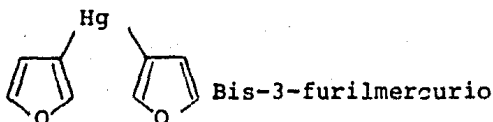
RMN (CDCl_3) = δ 0.86 ppm (3H, t, $J = 6$ Hz, $-\text{CH}_3$); δ 1.9 ppm (2H, q, $J = 6$ Hz, $-\text{CH}_2-$); δ 2.26 ppm (1H, s, OH desaparece con D_2O); δ 4.63 ppm (1H, t, $J = 6$ Hz, $-\text{CH}$); δ 6.36 ppm (1H, d, H_4); δ 7.3 ppm (1H, d, H_5).



3-(1-hidroxipropil) furano

Una solución de 52.30 mg (0.8164 mmol) de BuLi en THF seco se enfría a -70°C y se agita bajo una atmósfera de N_2 , se le adiciona durante 10 min una solución de 100 mg (0.6803 mmol) de 3-bromo furano en THF seco. Se continua agitando a -70°C por 30 min, después se adiciona 0.049 ml (0.6803 mmol) de propionaldehido y se continua agitando por 2 h a esa misma temperatura. Luego se adiciona 2 ml de agua fría, se agita 5 min, se seca con Na_2SO_4 anh., se filtra, se lava con CH_2Cl_2 , se evapora el disolvente obteniéndose 153 mg de productos crudos. Se purificó en una placa de silica corrida en un sistema (70 hexano/30 acetato de etilo). 49 mg (35%) de 3-bromo-2-(1-hidroxipropil) furano y 41 mg (48%) de 3-(1-hidroxipropil) furano, siendo este el producto deseado.

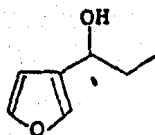
$\text{RMN}(\text{CDCl}_3) = \delta 0.83$ ppm (3H, m, CH_3); $\delta 1.66$ ppm (2H, q, $-\text{CH}_2-$); $\delta 1.93$ ppm (1H, s, $-\text{OH}$ desaparece con D_2O); $\delta 4.5$ ppm (1H, t, $-\text{CH}$); $\delta 6.33$ (1H, m, H_4); $\delta 7.33$ ppm (2H, m, H_2 y H_5).



3-cloromercurio furano (2.9 g) se agregan a una solución de tiosulfato de sodio (4.84 g) en 20 ml de agua. Se deja agitando por 2 h. a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrae con éter. La fase eterea se lava con agua, se seca con Na_2SO_4 anh., se filtra y se evapora el disolvente. El producto crudo se purifica por una columna "flash" (70 hexano/30 AcOEt), dando 1.4 g (87.5%) de producto puro. Sólido amarillo, punto de fusión de 68-70°C.

$\text{RMN}_{(\text{CDCl}_3)} = \delta$ 6.4 ppm (1H, dd, $J_{4,2} = 0.9$ Hz, $J_{4,5} = 1.8$ Hz, H_4); δ 7.25 ppm (1H, dd, $J_{4,5} = 1.8$ Hz, $J_{5,2} = 1.5$ Hz, H_5); δ 7.63 (1H, dd, $J_{5,2} = 1.5$ Hz, $J_{2,4} = 0.9$ Hz, H_2).

$\text{IR}_{(\text{KBr})} = 3120, 3140 \text{ cm}^{-1}$ (ν , C-H furano); 1490, 1590 cm^{-1} (ν , C=C furano); 880, 800 cm^{-1} (δ , C-H furano).



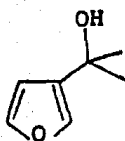
3-(1-hidroxipropil) furano.

Una solución 244.9 mg (3.8238 mmol) de n-BuLi con agitación, se enfría a -70°C bajo una presión de N_2 . Una solución de bis-3-furilmercurio 640 mg (1.9119 mmol) en 3 ml de THF seco se adiciona lentamente durante 30 min. Se deja reaccionar por 1h. a esa temperatura. Después se adiciona 0.275 ml (3.8239 mmol) de propionaldehído, se deja a -70°C por 1.30 h. Se adiciona 2 ml de agua, se agita durante 5 min., se seca con Na_2SO_4 anh. y se lava con AcOEt, se filtra, se evapora el disolvente quedando 854 mg de producto crudo. Se purifica por una columna "flash" (70 hexano/30 acetato). Dando 271 mg de producto puro (56.1%).

RMN (CDCl_3) = δ 0.9 ppm (3H, t, $J = 6$ Hz, $-\text{CH}_3$); δ 1.7 ppm (2H, q, $J = 6$ Hz, $-\text{CH}_2$); δ 3.06 ppm (1H, s, $-\text{OH}$ desaparece con D_2O); δ 4.5 ppm (1H, t, $-\text{CH}-$); δ 6.33 ppm (1H, m, H_4); δ 7.33 ppm (2H, m, H_2 y H_5).

IR_{película} = 3550-3200 ancha (ν O-H), 2960 (ν_{as} de CH_3), 2925 (ν_{as} de $-\text{CH}_2-$), 2870 (ν_{s} de CH_3), 1600 y 1500 (ν , C=C de furano), 1460 (δ_{as} de CH_3), 1380 (δ_{s} de CH_3), 1160 (δ en

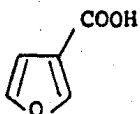
el plano C-OH), 1100 (v de C-O), 1020 y 875 (δ C-H furano).



3-(2-hidroxiopropil) furano.

Una solución de 400 mg (1.1949 mmol) de bis-3-furilmercurio en 3 ml de THF seco se enfría a -70°C y se agita bajo una atmósfera de N_2 , se adiciona durante 20 min una solución de 1.98 ml (2.6289 mmol) de $n\text{-BuLi}$. Se continua agitando a -70°C por 1h. Después se adiciona 0.175 ml (2.3899 mmol) de acetona seca, recién destilada. Se deja reaccionar por 1 h. Se adiciona 5 ml de agua, se agita por 5 min., se seca con Na_2SO_4 anh. y se lava con AcOEt , se evapora quedando 495 mg de producto crudo. Se purifica por una columna "flash" (70 hexano/30 AcOEt). Dando 102 mg de producto puro (33.8%).

$\text{RMN}_{(\text{CDCl}_3)} = \delta$ 1.43 ppm (6H, S, $-(\text{CH}_3)_2$); δ 2.03 ppm (1H, S, $-\text{OH}$ desaparece con D_2O); δ 6.33 ppm (1H, m, H_4); δ 7.3 ppm (2H, m, H_2 y H_5).



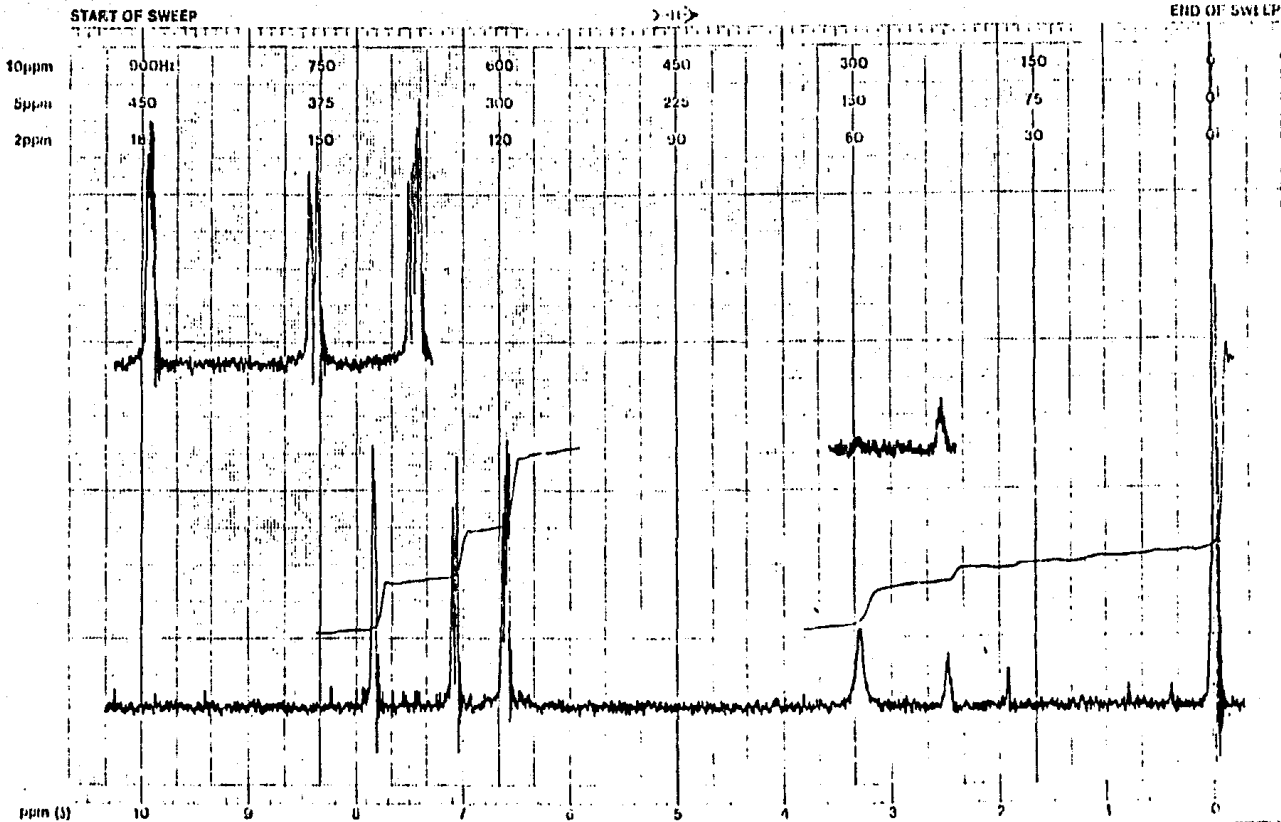
Acido 3-Furoico.

Una solución de 500 mg (1.4935 mmol) de bis-3-furilmercurio en 3 ml de THF seco y se enfría a -70°C , se agita bajo una atmósfera de N_2 y se adiciona una solución de 2.47 ml (3.2857 mmol) de n-BuLi durante 20 min. Se continua agitando a -70°C durante 1 h. Después se purga con CO_2 (g) seco y se deja por 1:15 h. Se vierte la mezcla sobre CO_2 (s) cubierto de éter. Se hidroliza, la fase acuosa es separada y acidulada. El precipitado se filtra y se recrystaliza de agua dando 149 mg (44.5%) de ácido 3-furoico puro, p.f = 112° .

RMN (CDCl_3) = δ 6.8 ppm (1H, dd, $J_{4,2} = 0.9$ Hz, $J_{4,5} = 1.8$ Hz, H_4); δ 7.46 ppm (1H, dd, $J_{4,5} = 1.8$ Hz, $J_{5,2} = 1.5$ Hz, H_5); δ 8.1 (1H, dd, $J_{5,2} = 1.5$ Hz, $J_{4,2} = 0.9$ Hz, H_2); δ 11.1 ppm (1H, s, -COOH desaparece con D_2O).

IR (KBr) = 3300-2500 cm^{-1} ancha (ν , COO-H); 3100 cm^{-1} (ν , C-H furano); 1685 cm^{-1} (ν , C=O); 1530 y 1596 cm^{-1} (ν , C=C furano); 1200 y 1160 cm^{-1} (ν , C-O); 980, 885, 760 cm^{-1} (δ , C-H furano).

ESPECTROS



Bis (2-furoato) de mercurio

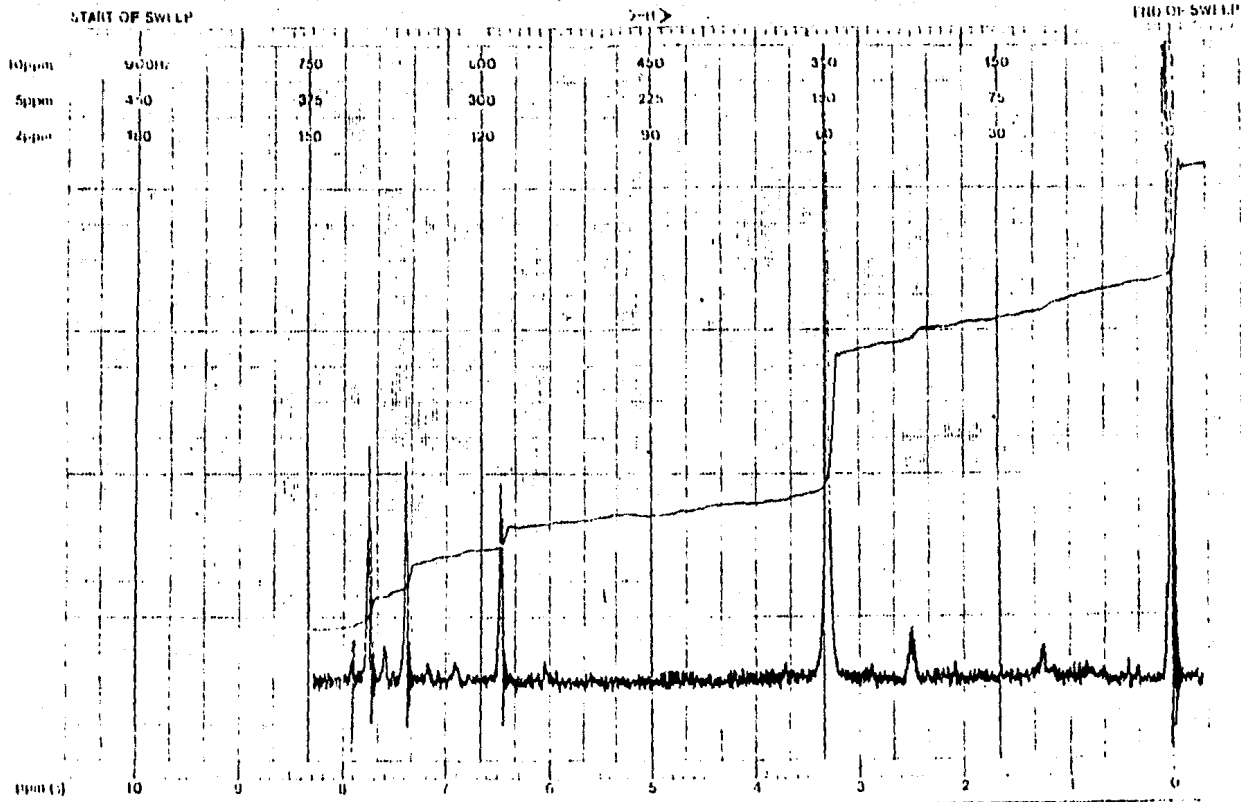
MODEL 7100A

DATE: 11/27/77



varian instrument division

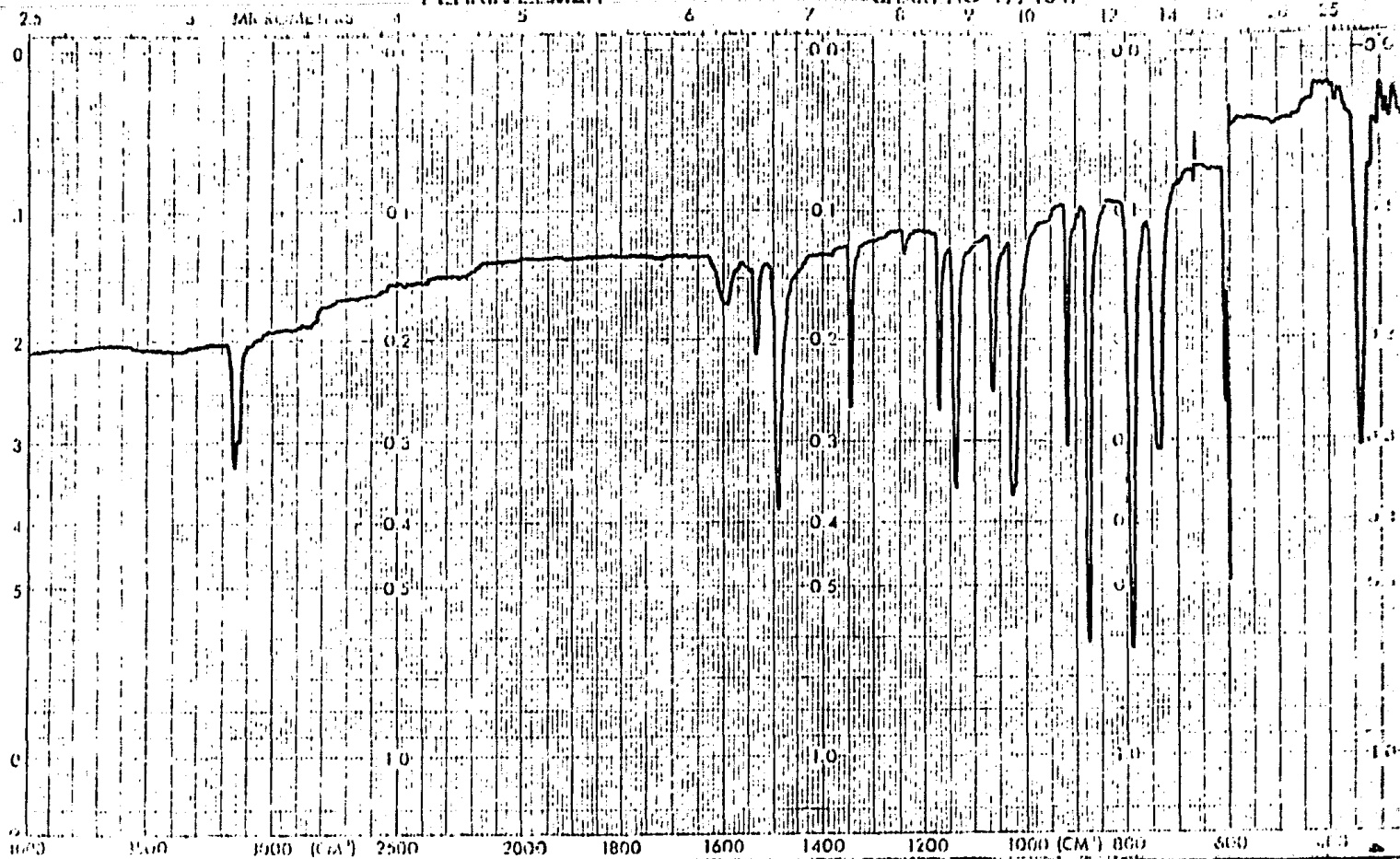
pac. alt. california



EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

PERKIN ELMER

CHART NO 195-10-11



3-cloromercurio furano

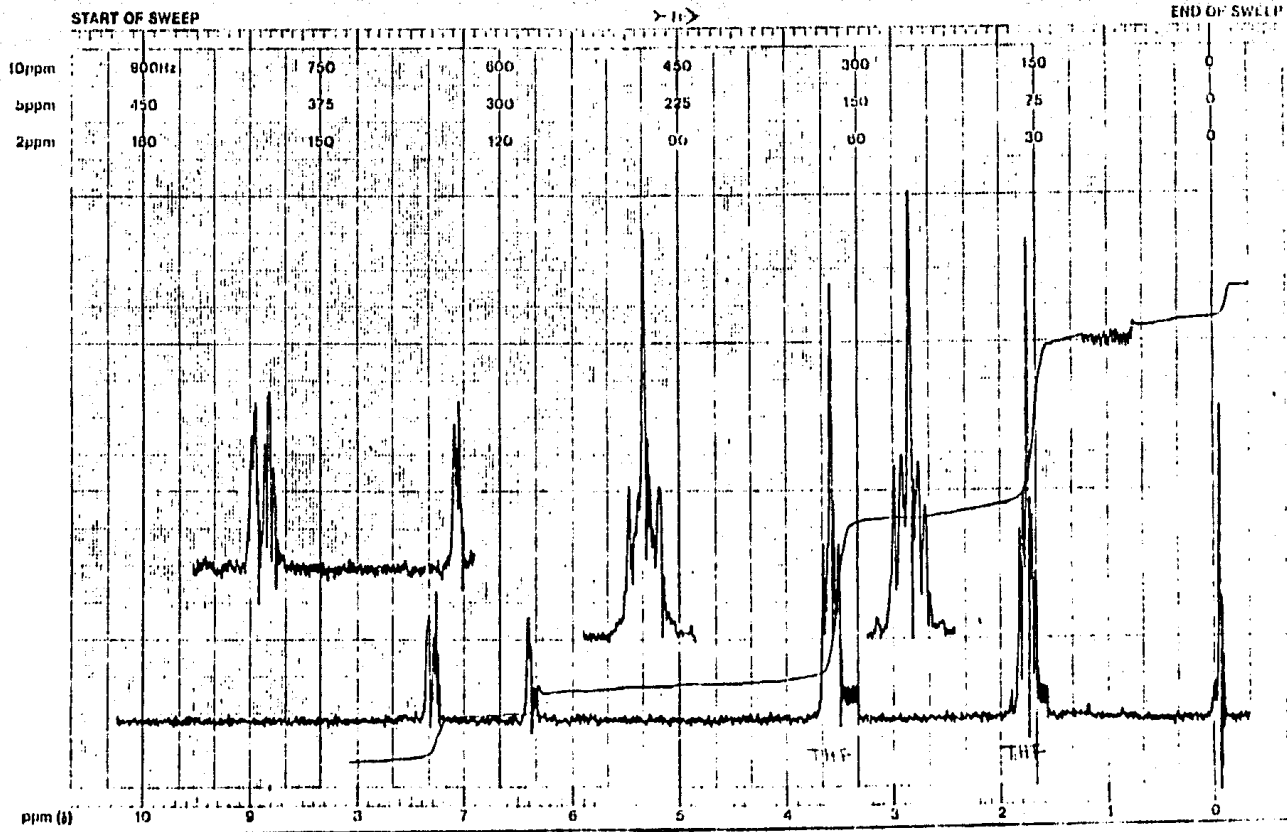
PART NO. W5229-C

PRINTED IN U.S.A.



varian instrument division

palo alto, california



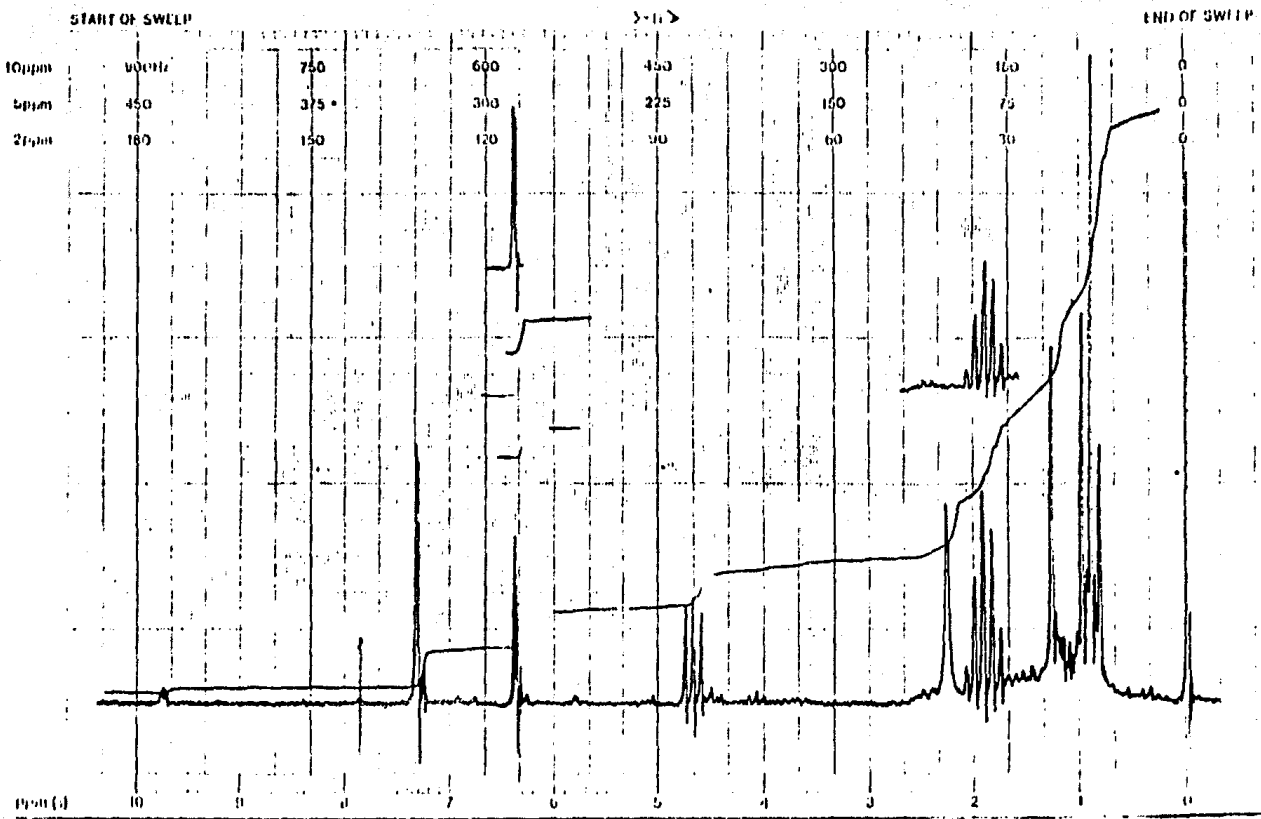
EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

3-iodo furano



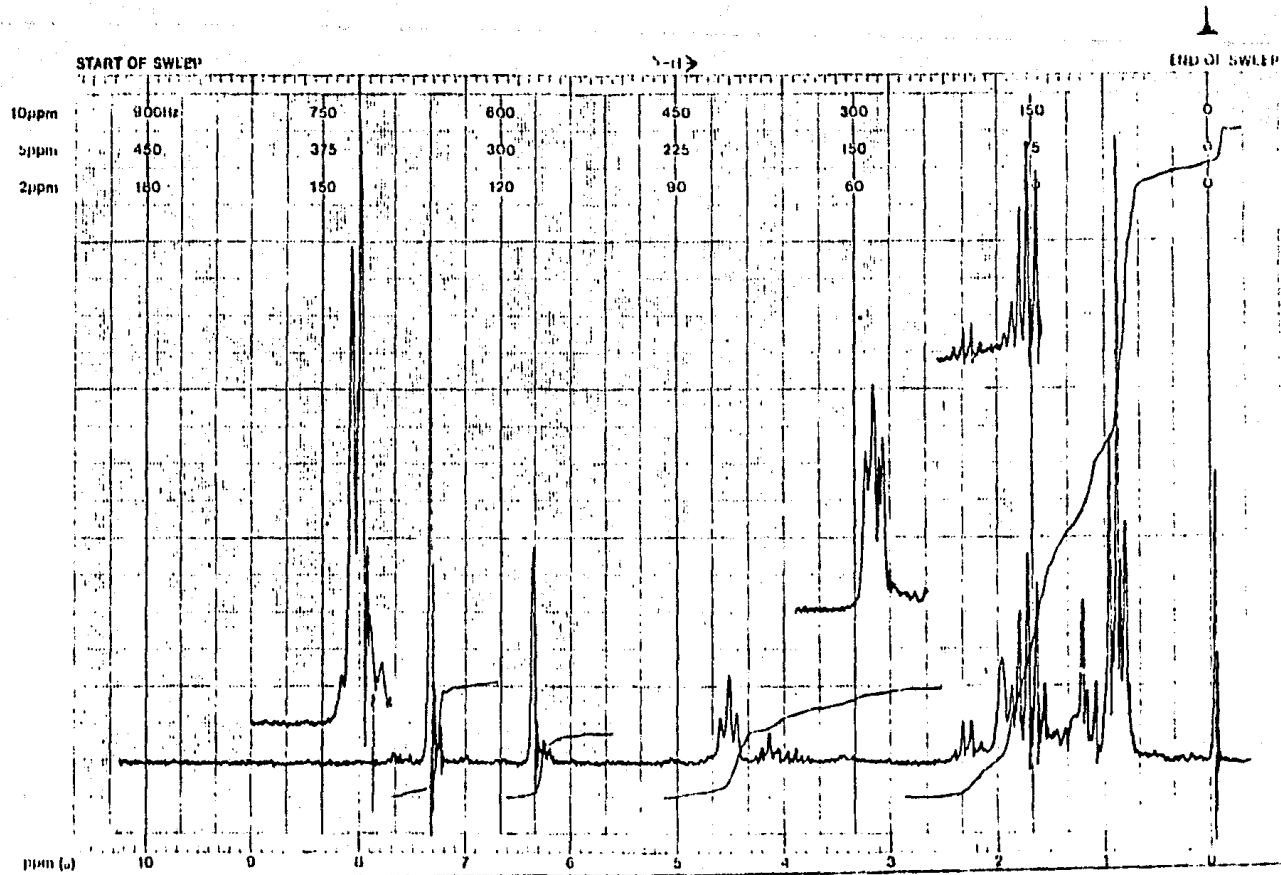
varian instrument division

radio alts. cal. forma

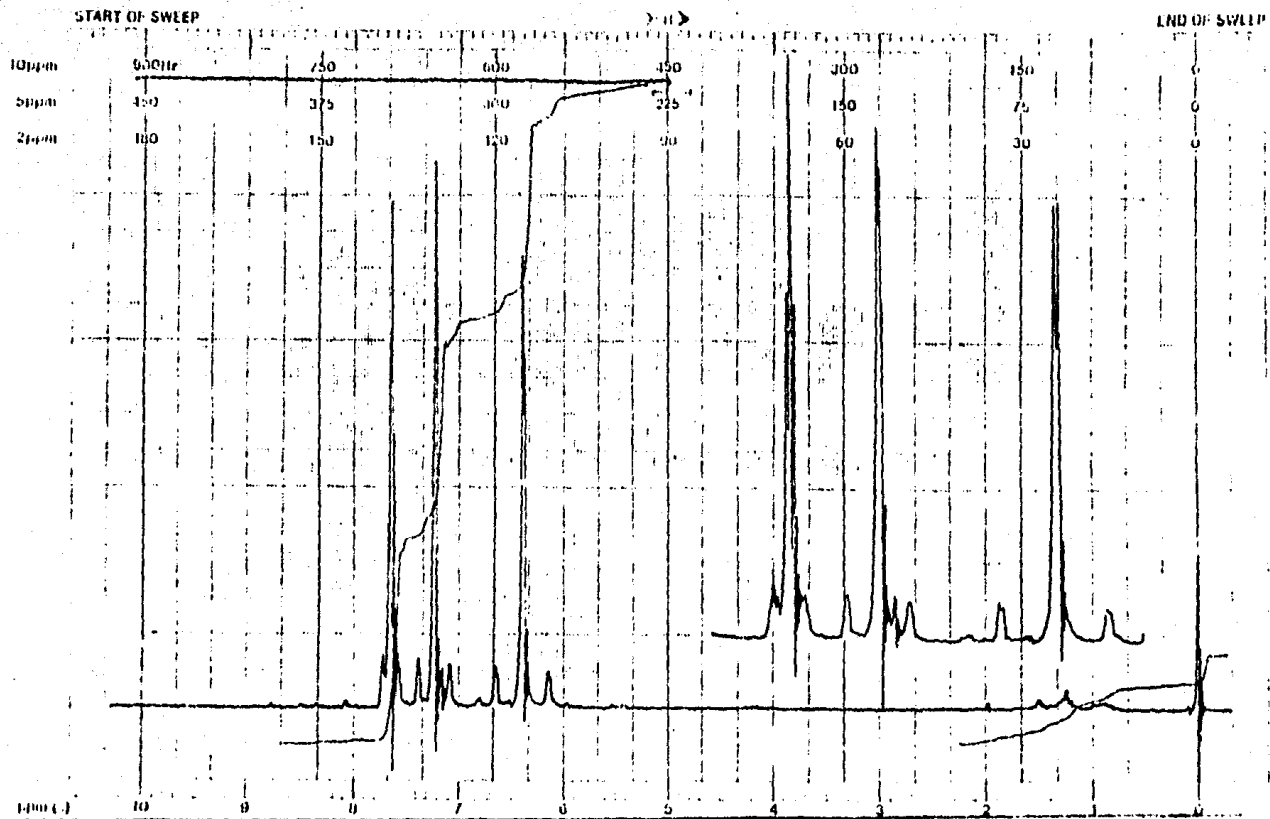


3-bromo-2-(1-hydroxypropyl) furano

EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER



3-(1-hydroxypropyl) furano



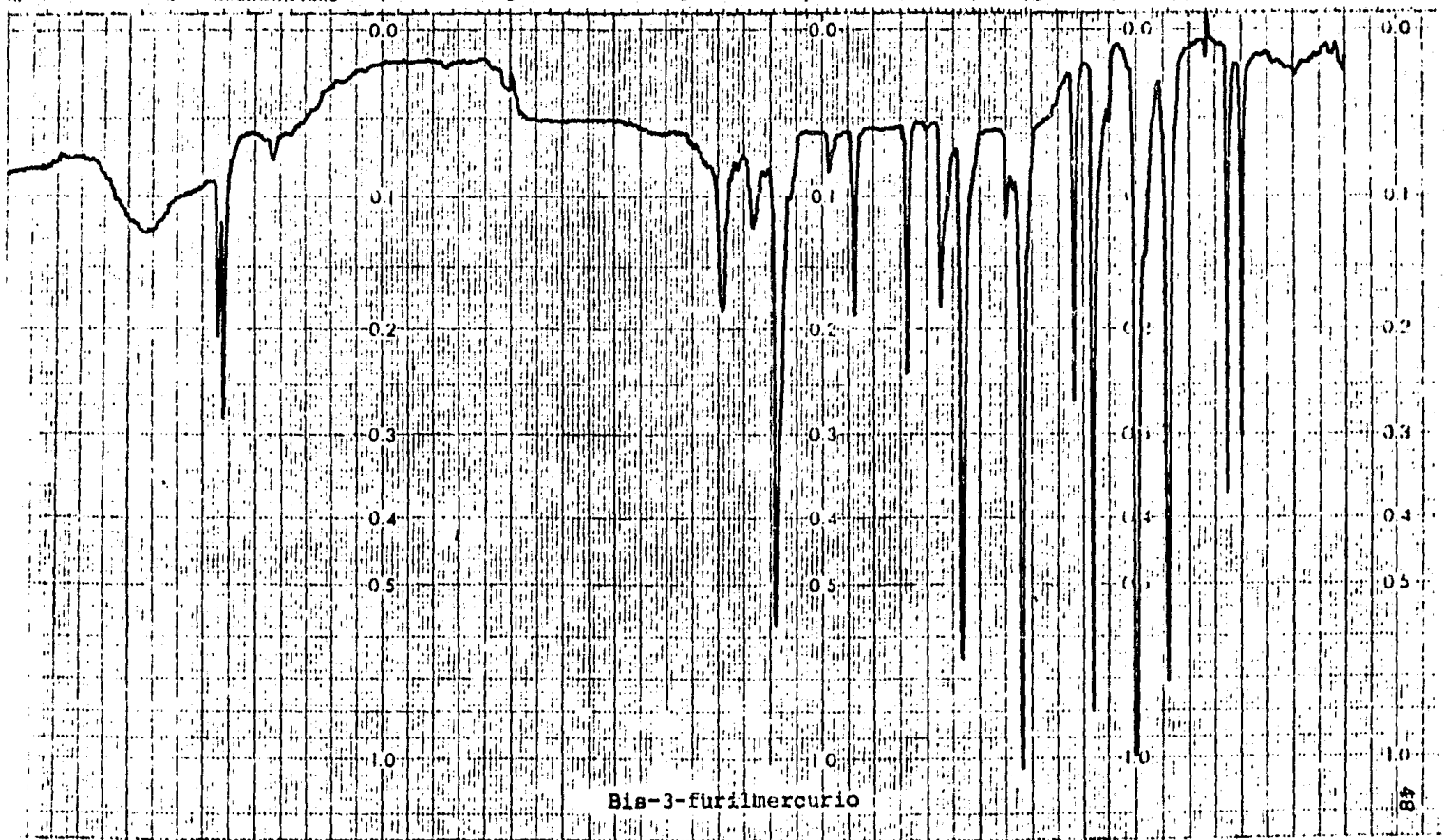
Bis-3-furilmercurio

EM-350 60 MHz NMR SPECTROMETER

PERKIN ELMER

CHART NO. 199-1041

MICROMETERS



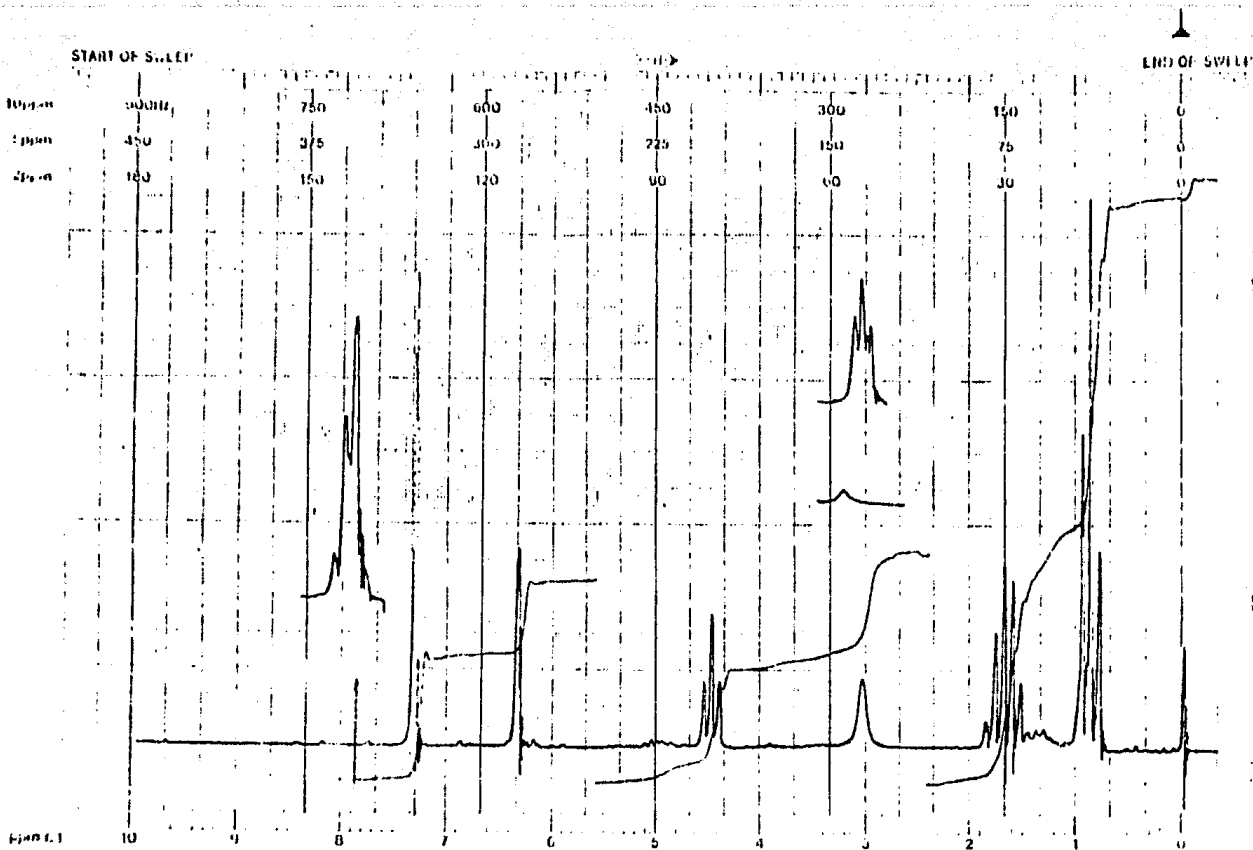
Bis-3-furilmercurio

48



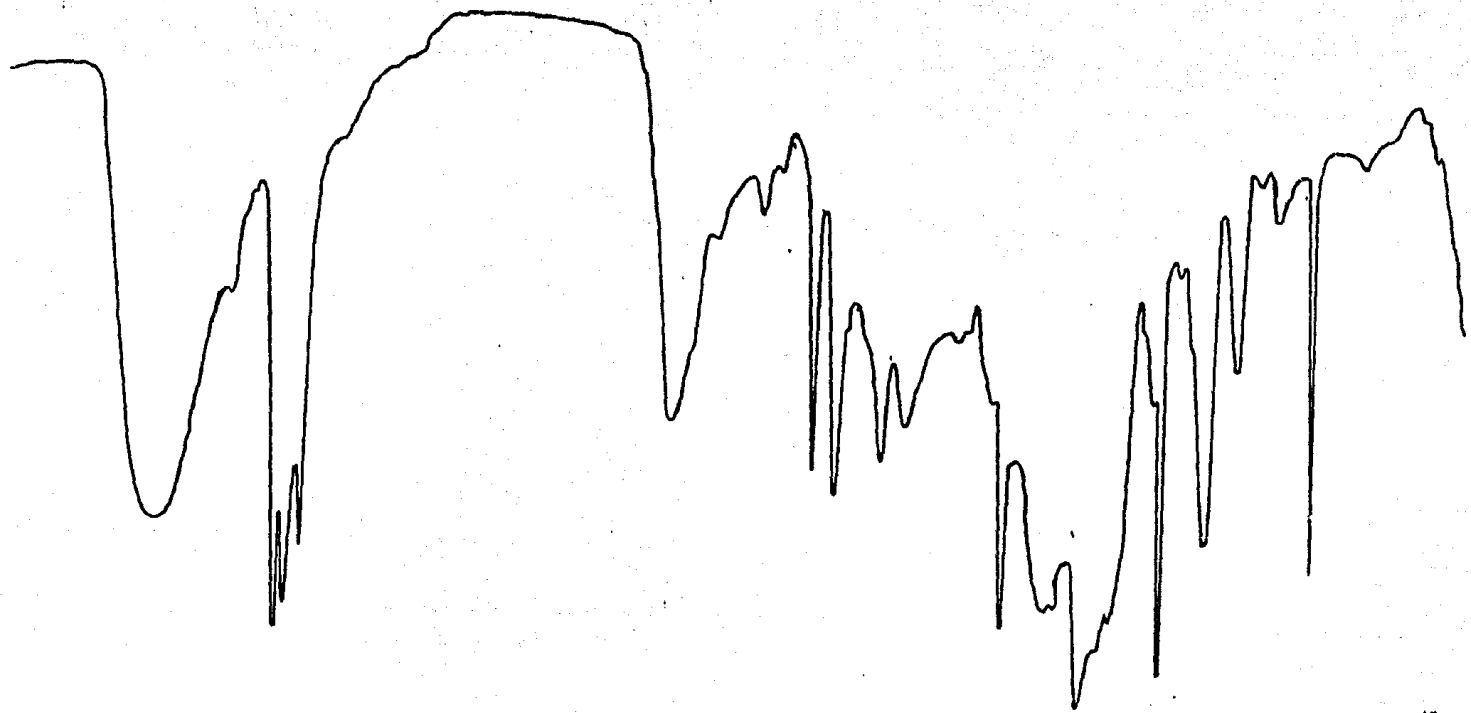
varian instrument division

palmdale, california



EM-390 MHZ NMR SPECTROMETER

3-(1-hydroxypropyl) furan

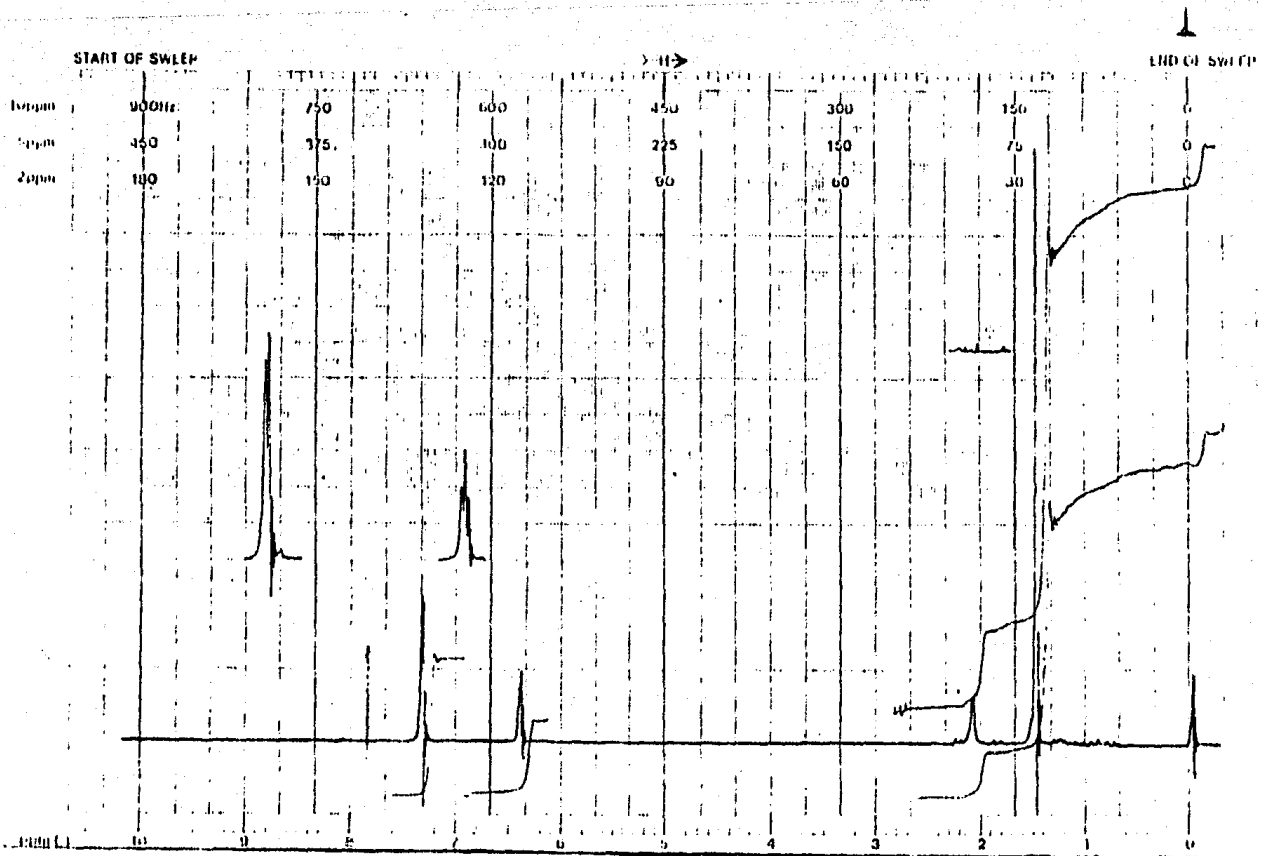


3-(1 -hidroxipropil) furano



varian instrument division

palo alto, california



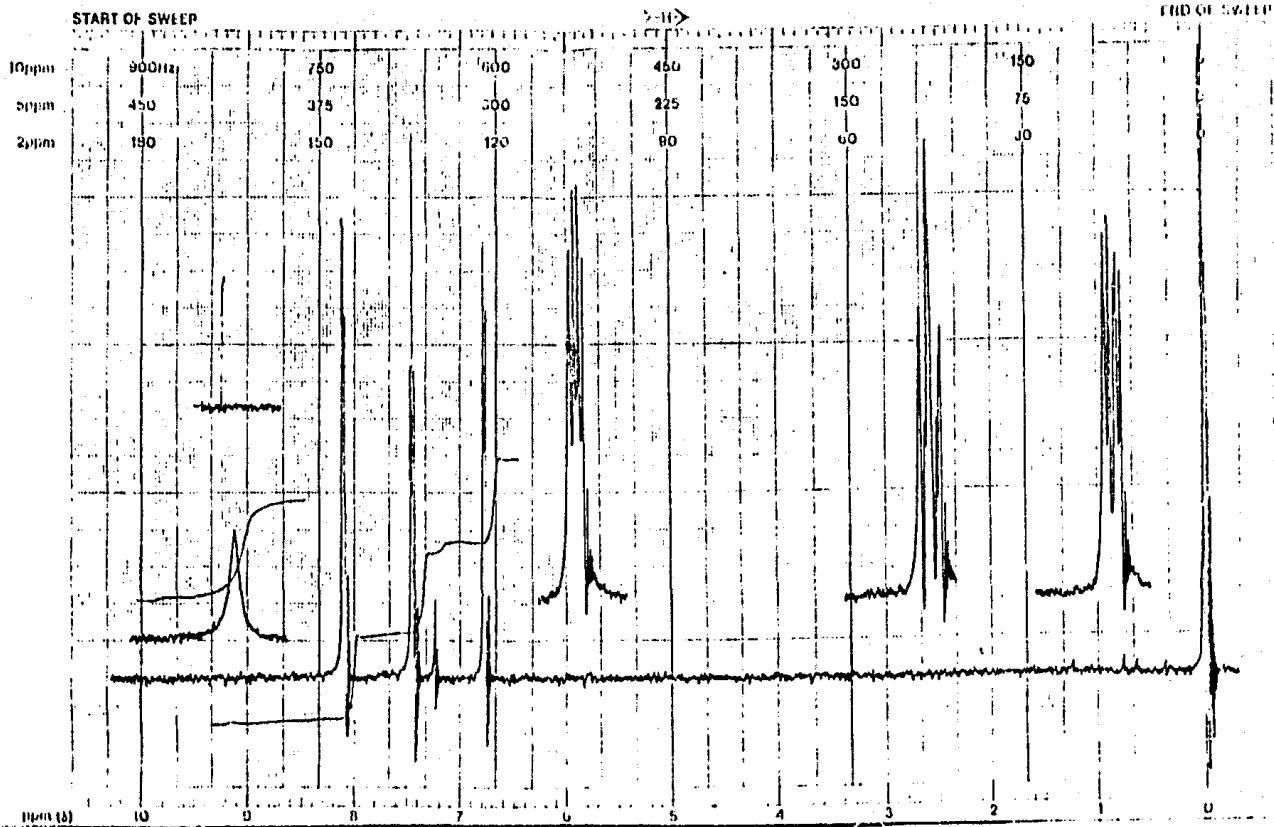
3-(2 -hidroxipropil) furano

EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER



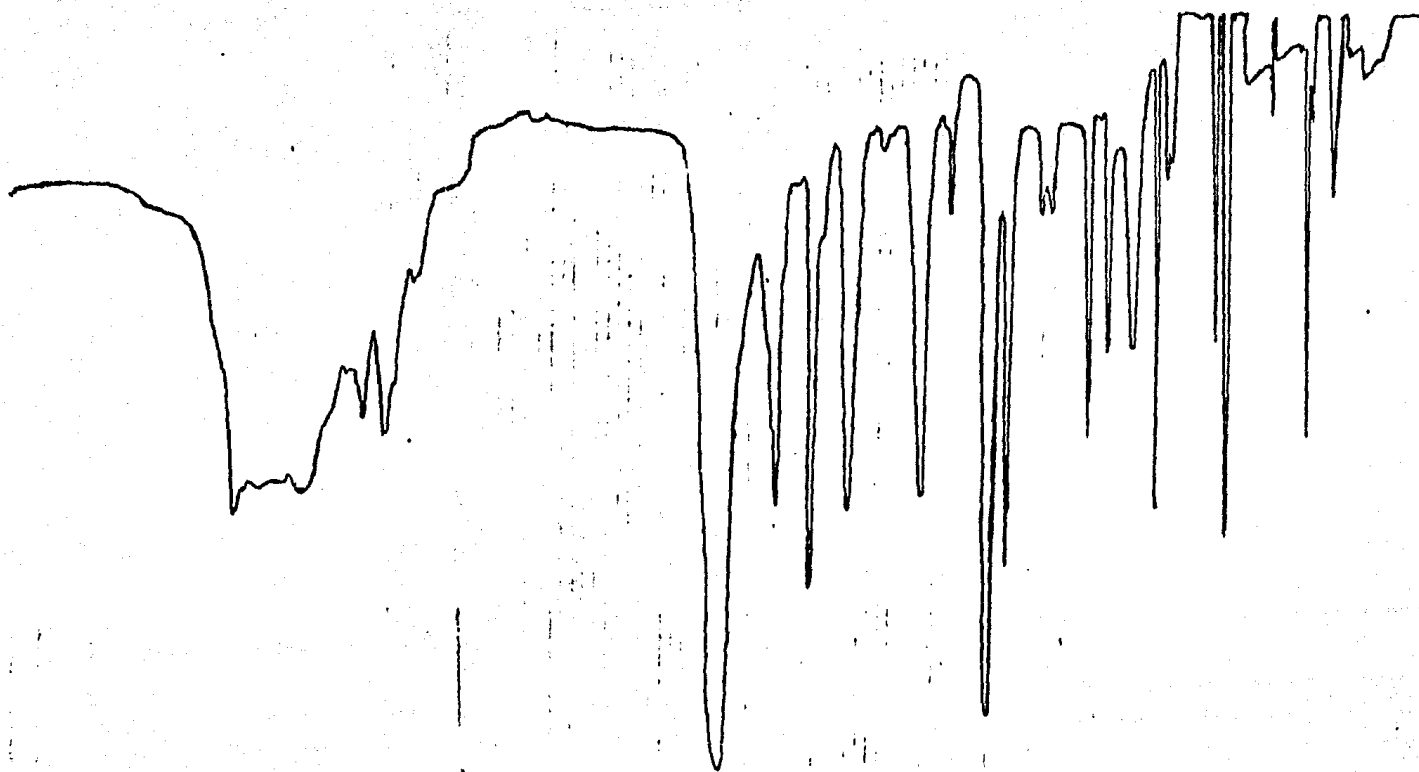
varian instrument division

palto alto, california



EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

Acido 3-Furoico



Acido 3-Furcico

RESULTADOS Y CONCLUSIONES

-Se comparo la efectividad de los métodos para obtener 3-furil litio a partir de 3-yodo furano, 3-bromo furano y 3-cloro_mercurio furano. Se demostró que el bis-3-furilmercurio es ventajoso, pues es un sólido estable y fácil de manejar.

-Se obtuvieron 3-(1-hidroxipropil) furano, 3-(2-hidroxipropil) furano y el ácido 3-furoico.

-No se logró la síntesis de derivados alquilados a partir de 3-cloromercurio furano y 3-yodo furano. Del 3-bromo furano se obtuvo una mezcla del 3-(1-hidroxipropil) furano y 3-bromo-2-(1-hidroxipropil) furano.

-Este método de obtención de derivados 3-alquilados supera a todas las síntesis de 3-furil litio antes informadas por la facilidad y buen rendimiento en la obtención del bis-3-furilmercurio.

BIBLIOGRAFIA:

1. Millar, D., J. Chem. Soc. (C), 12 (1969).
2. Cornforth, J.W., J. Chem. Soc. 1310 (1958).
3. Harris, T.M., et al, Tetrahedron Lett 1427 (1968).
4. Garst, M.E. and Spencer, T.A., J. Am. Chem. Soc. 95, 250 (1973).
5. Ireland, R.E. and Marshall, J.A., J. Org. Chem. 27, 1615 (1962).
6. Bell, R.A. and Fetizon, M., Can. J. Chem. 54, 141 (1976).
7. Devon, T.K. and Scott, A.I. "Hand Book of Naturally Occurring Compounds", V. II, Pag. 187, Academic Press, N.Y. (1972).
8. Corey, E.J., Pure Appl. Chem. 14, 19 (1967).
9. Nakahara, Y., et al. Agr. Biol. Chem. 38, 2243 (1974).
10. Ohlsen, S.R. and Turner, S. J. Chem. Soc. (C), 1632 (1971).
11. Grigg, R. and Jackson, J.L., J. Chem. Soc. (C), 552 (1970).
12. Kondo, K., Matsumoto, M. Tetrahedron Lett 391 (1976).

13. S. Takahishi; Syn. Commun. 6, 331 (1976).
14. H. Kotake, K. Inomata, S. Aoyama and H. Kinoshita, Chem. Lett. 73 (1977).
15. McMurry, J.E., Denovan, S.F. Tetrahedron Lett 2869 (1977).
16. Inomata, K., Aoyama, S., Kotake, H. Bull Chem. Soc. Jpn, 51, 930 (1978).
17. Kojima, V., Wakita, S., Kato, N. Tetrahedron Lett 4577 (1979).
18. Y. Fukuyama, Y Kawashima, T. Miwa and T. Tokorayama, Synthesis, 443 (1974).
19. Akimoto, I. Sano, M. Suzuki, A. Bull, Chem. Soc. Jpn. 54, 1587 (1981).
20. Steven P. Tanis Tetrahedron Lett 23, 3115 (1982).
21. Tamariz Muscurua Joaquin, Tesis de Maestría, Síntesis convergente de furanos sutituídos (1977).
22. Gilman, H. and Burtner, R.R.; J. Am. Chem. Soc. 55, 2903 (1933).
23. Sherman, E. and Amstutz, E.D., J. Am. Chem. Soc. 72, 2195 (1950).
24. Dunlop, A.P. and Peters, F.N., The Furans New York 1953, pp. 560.

25. Shepard A.F., Winslow, N.R. and Johnson, J.R., J. Am. Chem. Soc. 52, 2083 (1940).
26. Sornay, R. Meunier, J. et Fournier, P., Bull. Soc. Chim. 3, 990 (1971).
27. Gilman, H. and Wright, G.F., J. Am. Chem. Soc. 55, 3302 (1933).
28. Gilman, H. and Wright, G.F., J. Am. Chem. Soc. 55, 2893 (1933).
29. Gronowitz, S. and Sorlin, G., Acta Chem. Scand. 15, 1419 (1961).
30. S. Gronowitz and G. Sorlin. Arkiu Kemi, 19, 515 (1962)
31. G. Buchi, E. sz. Kovats, P. Enggist, and G. Uhde, J. Org. Chem., 33, 1227 (1968).
32. Organomet React. 1, 190 (1970).
33. Still, W.C. et al J. Org. Chem. 43, 2923 (1978).

34. a) Nakanishi, K. Infrared Absorption Spectroscopy. First edition. Holden-Day. Inc. San Francisco (1962).
- b) Pretsch, E., Clerc, T., Seibl, J. y Simon, W. Tablas para la elucidación estructural de compuestos orgánicos por métodos espectroscopicos. Primera edición. Editorial Alhambra, S.A. México (1980).